

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 2 月 21 日 (21.02.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/14262 A1

(51) 国際特許分類: C07C 233/54, 233/81, 255/60, 271/44, C07D 307/68, 333/40, 213/81, 277/04, 277/60, 295/205, 211/16, 207/325, 205/08, 333/60, 307/79, 333/24, 333/28, 233/34, 333/70, A61K 31/196, 31/275, 31/34, 31/381, 31/44, 31/426, 31/428, 31/5375, 31/495, 31/445, 31/40, 31/397, 31/343, 31/4166, A61P 43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 11/06, 37/08, 17/00, 27/16, 1/00, 13/12, 1/16, 25/00, 9/00, 9/10, 3/10, 35/00, 35/02, C07D 333/22

原田達広 (HARADA, Tatsuhiro) [JP/JP]. 奥山昭彦 (OKUYAMA, Akihiko) [JP/JP]; 〒607-8042 京都府京都市山科区四ノ宮南河原町14番地 科研製薬株式会社 総合研究所内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 釜田淳爾, 外 (KAMATA, Junji et al.); 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/06934

(22) 国際出願日: 2001 年 8 月 10 日 (10.08.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(30) 優先権データ:  
特願2000-244226 2000 年 8 月 11 日 (11.08.2000) JP  
特願2001-115840 2001 年 4 月 13 日 (13.04.2001) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 科研製薬株式会社 (KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒113-8650 東京都文京区本駒込2-28-8 Tokyo (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(72) 発明者; および

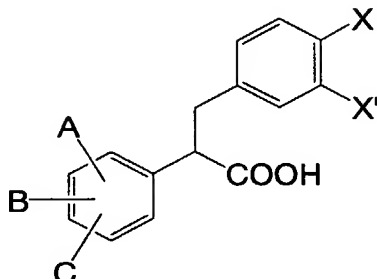
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 星名 洋一郎 (HOSHINA, Yoichiro) [JP/JP]. 池上 悟 (IKEGAMI, Satoru) [JP/JP]. 松尾 篤 (MATSUO, Atsushi) [JP/JP].

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 2,3-DIPHENYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES OR THEIR SALTS, MEDICINES OR CELL ADHESION INHIBITORS CONTAINING THE SAME, AND THEIR USAGE

(54) 発明の名称: 2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩、それを用いた医薬および細胞接着阻害剤ならびにその使用方法

(57) Abstract: 2,3-Diphenylpropionic acid derivatives of the general formula (1) or their salts; and medicines and cell adhesion inhibitors, containing the derivatives or the salts as the active ingredient: (1) wherein A, B and C are each independently hydrogen or a monovalent substituent; and X and X' are each independently hydrogen or a monovalent substituent.

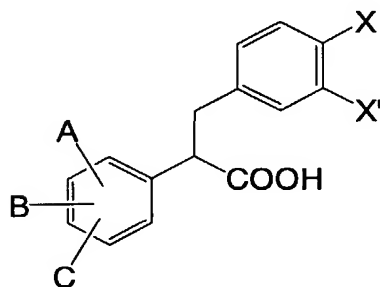


(1)



(57) 要約:

下記一般式（１）で表される２，３－ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩、およびそれを有効成分として含む医薬、および細胞接着阻害剤である。式中、Ａ、ＢおよびＣはそれぞれ独立して水素原子または１価の置換基を表し、ＸおよびＸ' はそれぞれ独立して水素原子または１価の置換基を表す。



一般式（１）

## 明 細 書

2, 3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩、それを用いた医薬および細胞接着阻害剤ならびにその使用方法

### 技術分野

本発明は、新規な2, 3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩、ならびにそれらを有効成分として含有する医薬および細胞接着阻害剤に関する。

### 背景技術

接着現象は、細胞の活性化、移動、増殖、分化などの細胞間相互作用によってもたらされる複雑な生命現象に不可欠である。そして、このような細胞-細胞または細胞-細胞外マトリックスの相互作用には、インテグリン、免疫グロブリン、セレクチン、カドヘリンなどに分類される細胞接着分子が関与している。インテグリンは $\alpha\beta$ -ヘテロダイマー構造を有し、16種の $\alpha$ 鎖および8種の $\beta$ 鎖からなる。その一つであるインテグリンVLA-4 ( $\alpha 4 \beta 1$ ) は、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球に発現し、VCAM-1とフィブロネクチンがリガンドである。すなわち、VLA-4はVCAM-1およびフィブロネクチンを介した細胞-細胞相互作用および細胞-細胞外マトリックス相互作用において重要な役割を果たしている。また、インテグリンLPAM-1 ( $\alpha 4 \beta 7$ ) は、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球に発現し、VCAM-1、フィブロネクチンとMAdCAM-1がリガンドである。ところで、白血球が炎症組織で機能するためには、血液中を循環している白血球が血管内皮細胞をくぐり抜けて炎症部位へと浸潤しなければならない。VLA-4およびLPAM-1とVCAM-1あるいはMAdCAM-1との結合は、白血球と血管内皮との強い接着をもたらす最も重要な機構の一つである。Tリンパ球、Bリンパ球、単球および好酸球などの炎症性細胞はVLA-4およびLPAM-1を発現し、これらの細胞の炎症病巣への浸潤

にVLA-4およびLPAM-1は強く関与している。そして、接着分子は、細胞間相互作用を介する細胞の活性化にも重要な役割を果たし、VLA-4/VCAM-1機構が好酸球を活性化させ脱顆粒を引き起こすこと、また、VLA-4を介するシグナルが、リンパ球の抗原特異的な増殖活性化にも関与することが明らかにされている。

炎症などにおけるVLA-4およびLPAM-1の役割を解明するために、モノクローナル抗体によるこれら分子間の結合の阻害が試みられてきた。例えば、抗 $\alpha 4$ モノクローナル抗体は、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)およびVCAM-1遺伝子導入COS細胞へのVLA-4発現性Ramos細胞の接着を阻害する。そして、いくつかの動物モデルで、抗体により治療または予防両方で効果が示された。例えば、ラットアジュバント関節炎モデル(Barbadiello et al., Arthr Rheuma., 1993, 36, 95)、接触性過敏症、遅延型過敏症モデル(Ferguson and Kupper, J. Immunol., 1993, 150, 1172; Chisholm et al., Eur. J. Immunol., 1993, 23, 682)で有意な効果が示された。また、実験的自己免疫脳脊髄炎(Yednock, Nature, 1992, 356, 63)、喘息モデル(Abraham et al., J. Clin. Invest., 1993, 93, 776)、炎症性腸疾患(IBD)モデル(Podolsky et al., J. Clin. Invest., 1993, 92, 372)でも抗体の作用が評価された。さらに、VLA-4による細胞接着が、リウマチ性関節炎、腎炎、糖尿病、全身性エリテマトーデス、遅発性タイプのアレルギー、多発性硬化症、動脈硬化、臓器移植および種々の悪性腫瘍において役割を果たすことが示された。

したがって、適当なアンタゴニストによるVLA-4( $\alpha 4 \beta 1$ )および/またはLPAM-1( $\alpha 4 \beta 7$ )インテグリンの遮断は、炎症疾患をはじめとする上記の種々疾患の治療に関して有効である。



VLA-4 および／または LPAM-1 アンタゴニストとして既に低分子化合物が提示されている。それらは、特許公報 WO 96/22966、WO 98/53817、WO 01/14328、WO 99/06431、WO 99/06432、WO 99/06436、WO 99/10312、WO 99/48879、WO 00/18759、WO 00/20396、WO 99/36393、WO 99/52898、WO 00/67746 に記載されている。これらに記載されている化合物は、いずれもウレア構造またはフェニルアラニン構造を有するものであり、本発明のジフェニルプロピオン酸構造を有するものではなく、また、いずれの化合物も、経口投与におけるバイオアベイラビリティーの欠如、生体内での容易な分解性などの問題点が残されている。それ故に、治療および予防の使用に好ましいプロファイルを有する VLA-4 および／または LPAM-1 のアンタゴニスト作用を示す化合物が必要となる。

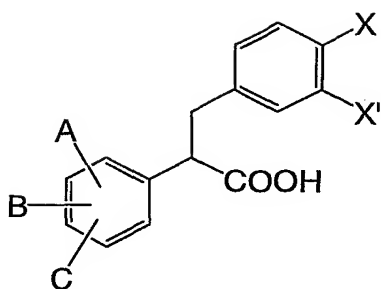
本発明は、このような VLA-4 および／または LPAM-1 を介する疾患の治療および予防に鑑みなされたものであって、経口吸収性および生体内での動態に優れた VLA-4 および／または LPAM-1 アンタゴニスト作用を示す化合物である新規な 2, 3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩を提供することを課題とする。また本発明は、VLA-4 および／または LPAM-1 を介する疾患の治療および予防に有用な VLA-4 および／または LPAM-1 アンタゴニスト、ならびに医薬を提供することを課題とする。

#### 発明の開示

本発明者らはこれらの課題を解決するため鋭意研究を行った結果、2, 3-ジフェニルプロピオン酸誘導体が優れた  $\alpha 4$  インテグリンに対する阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、前記課題を解決する手段として、下記一般式 (1) で表される 2, 3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩が提供される。

## 一般式 (1)

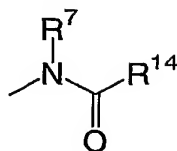


式中、A、BおよびCはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシル基、炭素数1～15のアルキル基、炭素数6～10のアリール基、ヘテロアリール基、炭素数1～15のアルコキシ基、炭素数6～10のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、炭素数2～16のアルコキシカルボニル基、炭素数7～11のアリールオキシカルボニル基、ヘテロアリールオキシカルボニル基、炭素数2～16のアルカノイル基、炭素数7～11のアロイル基、ヘテロアロイル基、炭素数2～16のアルキルカルボニロキシ基、炭素数7～11のアリールカルボニロキシ基、ヘテロアリールカルボニロキシ基、炭素数1～15のアルキルチオ基、炭素数6～10のアリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、炭素数1～15のアルキルスルホニル基、炭素数6～10のアリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、炭素数1～15のアルキルスルフィニル基、炭素数6～10のアリールスルフィニル基、ヘテロアリールスルフィニル基、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1SO_2R^2$ 、 $-NR^1CONR^2R^3$ または $-CONR^1R^2$  (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ独立して水素原子、炭素数1～15のアルキル基、炭素数2～15のアルケニル基、炭素数1～15のアルコキシ基、炭素数6～10のアリール基、炭素数6～10のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基またはヘテロアリール基を表す。また、 $R^1$ と $R^2$ 、 $R^2$ と $R^3$ はそれぞれ結合することにより環を形成することもでき、環はさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1種を環構成原子として含んでいてもよく、環内に二重結合を含んでいてもよく

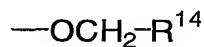
、置換されていてもよい。)を表す。また、A、BおよびCのうち2つが隣接する炭素原子に結合しているときはベンゼン環またはメチレンジオキシ基を形成することもできる。XおよびX'はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシル基、炭素数1～15のアルキル基、炭素数2～15のアルケニル基、炭素数2～15のアルキニル基、炭素数6～10のアリール基、ヘテロアリール基、炭素数1～15のアルコキシ基、炭素数6～10のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、炭素数2～16のアルカノイル基、炭素数7～11のアロイル基、ヘテロアロイル基、炭素数2～16のアルキルカルボニロキシ基、炭素数7～11のアリールカルボニロキシ基、ヘテロアリールカルボニロキシ基、炭素数1～15のアルキルチオ基、炭素数6～10のアリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^4COR^5$ 、 $-NR^4SO_2R^5$ 、 $-NR^4CONR^5R^6$ 、 $-OCONR^4R^5$ または $-CONR^4R^5$  (式中、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して水素原子、炭素数1～15のアルキル基、炭素数2～15のアルケニル基、炭素数6～10のアリール基、炭素数1～15のアルコキシ基、炭素数6～10のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基またはヘテロアリール基を表す。また、 $R^4$ と $R^5$ 、 $R^5$ と $R^6$ はそれぞれ結合することにより環を形成することもでき、環はさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1種を環構成原子として含んでいてもよく、環内に二重結合を含んでいてもよく、置換されていてもよい。)を表す。

本発明の態様として、前記一般式(1)中、XおよびX'の少なくとも一方が、下記一般式(2)～(5)のいずれかで表される2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩が提供される。

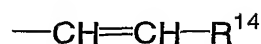
一般式 (2)



一般式 (3)



一般式 (4)

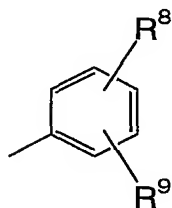


一般式 (5)

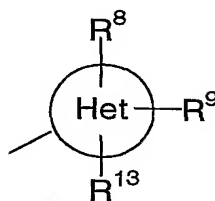


式中、 $\text{R}^7$ は水素原子または炭素数1～15のアルキル基を表し、 $\text{R}^{14}$ は下記一般式(6)および(7)のいずれかの基を表す。

一般式 (6)



一般式 (7)



式中、 $\text{R}^8$ および $\text{R}^9$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～15のアルキル基、炭素数6～10のアリール基、炭素数1～15のアルコキシ基、炭素数6～10のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、炭素数2～16のアルコキシカルボニル基、炭素数2～16のアルカノイル基、炭素数7～11のアロイル基、ヘテロアロイル基、炭素数2～16のアルキルカルボニロキシ基、炭素数7～11のアリールカルボニロキシ基、ヘテロアリールカルボニロキシ基、炭素数1～15のア

ルキルチオ基、炭素数 6～10 のアリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、炭素数 1～15 のアルキルスルホニル基、炭素数 6～10 のアリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、炭素数 1～15 のアルキルスルフィニル基、炭素数 6～10 のアリールスルフィニル基、ヘテロアリールスルフィニル基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}COR^{11}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{10}CONR^{11}R^{12}$  または  $-CONR^{10}R^{11}$  (式中、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立して水素原子、炭素数 1～15 のアルキル基、炭素数 2～15 のアルケニル基、炭素数 1～15 のアルコキシ基、炭素数 6～10 のアリール基、炭素数 6～10 のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基またはヘテロアリール基を表す。また、 $R^{10}$  と  $R^{11}$ 、 $R^{11}$  と  $R^{12}$  はそれぞれ結合することにより環を形成することもでき、環はさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 種を環構成原子として含んでいてもよく、環内に二重結合を含んでいてもよく、置換されていてもよい。) を表す。Het は窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を含む芳香族ヘテロ環を表し、 $R^{13}$  は水素原子または炭素数 1～15 のアルキル基を表す。

また、本発明の好ましい態様として、前記一般式 (1) 中、A、B および C のうち少なくとも 1 つは  $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1SO_2R^2$  または  $-NR^1CONR^2R^3$  を表し、X および X' のうち少なくとも 1 つは水素原子以外を表すことを特徴とする 2, 3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩；前記一般式 (1) 中、A、B および C のうち少なくとも 1 つは炭素数 1～15 のアルキル基、炭素数 1～15 のアルコキシ基、炭素数 6～10 のアリール基、ヘテロアリール基または炭素数 2～16 のアルコシカルボニル基を表し、X および X' のうち少なくとも 1 つは水素原子以外を表すことを特徴とする 2, 3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩；および前記一般式 (1) 中、A、B および C のうち少なくとも 1 つはハロゲン原子、シアノ基または炭素数 1～15 のアルキルチオ基を表し、X および X' のうち少なくとも 1 つは水素原子以外を表すことを特徴とする 2, 3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩；

が提供される。

本発明のより好ましい態様として、前記一般式(1)中、Aは3位に置換した $-NR^1COR^2$ を表し、Xは水素原子以外を表し、X'は水素原子を表すことを特徴とする2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩；およびさらに好ましい態様として、Aは3位に置換した $-NR^1COR^2$ を表し、Bは4位もしくは5位に置換した炭素数1~15のアルキル基または炭素数1~15のアルコキシ基を表し、X'は水素原子を表し、Xはハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、炭素数6~10のアリール基、ヘテロアリール基、炭素数1~15のアルコキシ基、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^4COR^5$ 、 $-NR^4SO_2R^5$ 、 $-NR^4CONR^5R^6$ 、 $-OCONR^4R^5$ または $-CONR^4R^5$ を表すことを特徴とする2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩；が提供される。

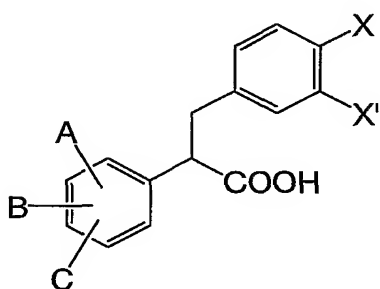
また、前記課題を解決するための手段として、上記2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬；上記2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有する細胞接着過程が病態に関与する炎症性疾患の治療薬または予防薬；上記2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有する $\alpha 4$ インテグリンに起因する細胞接着過程が病態に関与する炎症性疾患の治療薬または予防薬；上記2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有する細胞接着阻害剤；上記2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有する $\alpha 4$ インテグリン阻害剤；上記2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有するVLA-4および/またはLPA-1アンタゴニスト；が提供される。

また、前記課題を解決するための手段として、上記2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩の医薬としての使用方法；および上記2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩の $\alpha 4$ インテグリン阻害剤としての使用方法；が提供される。

発明を実施するための形態

本明細書において、炭素数の範囲については、各基が無置換である場合の炭素数の範囲を示すものとし、置換基部分の炭素数は含まないものとする（例えば、アリール基で置換されたアルキル基（アリールアルキル基）については、アリールアルキル基を構成しているアルキル部分の炭素数のみの範囲を示し、アリール部分の炭素数は含まないものとする）。

下記一般式（１）で表される 2，3－ジフェニルプロピオン酸誘導体について説明する。



前記一般式（１）において、A、BおよびCはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、炭素数１～１５のアルキル基、炭素数６～１０のアリール基、ヘテロアリール基、炭素数１～１５のアルコキシ基、炭素数６～１０のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、炭素数２～１６のアルコシカルボニル基、炭素数７～１１のアリールオシカルボニル基、ヘテロアリールオシカルボニル基、炭素数２～１６のアルカノイル基、炭素数７～１１のアロイル基、ヘテロアロイル基、炭素数２～１６のアルキルカルボニロキシ基、炭素数７～１１のアリールカルボニロキシ基、ヘテロアリールカルボニロキシ基、炭素数１～１５のアルキルチオ基、炭素数６～１０のアリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、炭素数１～１５のアルキルスルホニル基、炭素数６～１０のアリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、炭素数１～１５のアルキルスルフィニル基、炭素数６～１０のアリールスルフィニル基、ヘテロアリールスルフィニル基、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-N$

$R^1SO_2R^2$ 、 $-NR^1CONR^2R^3$ または $-CONR^1R^2$ を表す。

前記ハロゲン原子の具体例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が挙げられる。

前記炭素数 1 ～ 15 のアルキル基には、無置換のアルキル基および置換基を有するアルキル基の双方が含まれ、また、アルキル鎖は直鎖状であっても分岐状であってもよく、また 1 以上の環状構造を有するシクロアルキル基であってもよい（本明細書において「アルキル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）。前記アルキル基には、炭素数 1 ～ 15 の無置換のアルキル基が含まれ、その具体例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*tert*-アミル基、3-メチルブチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-デシル基等の直鎖または分枝状のアルキル基が含まれる。前記アルキル基には、炭素数 3 ～ 15 のシクロアルキル基が含まれ、その具体例には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が含まれる。

前記アルキル基が置換基を有する場合、該置換基としては、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、炭素数 6 ～ 10 のアリール基、ヘテロアリール基、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ および $-NRR'$ 等が挙げられる（本明細書においてアルキル基を含む置換基（例えばアルコキシ基、アルキルチオ基）のアルキル基部分の置換基についても、特に断らない限り同様の置換基が挙げられる）。ここで、 $R$ および $R'$ はそれぞれ独立して水素原子、炭素数 1 ～ 10 のアルキル基、炭素数 2 ～ 10 のアルケニル基、炭素数 6 ～ 10 のアリール基またはヘテロアリール基を表す。前記アルキル基がハロゲン原子で置換されたハロゲン化アルキル基である場合、ハロゲン化アルキル基としては炭素数 1 ～ 15 のものが挙げられ、その具体例には、トリクロロメチル基、トリフルオロメチル基、1-クロロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等が含まれる。前記アルキル基がアリール基で置換されたアルキル基である場合、前



記アリール基としては炭素数6～10の無置換または1～3置換された単環または2環性のアリール基が挙げられ、その具体例には、ベンジル基、2-フェネチル基、1-フェネチル基、1-フェニルプロピル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等が含まれる。前記アリールアルキル基のアリール部分がさらに置換されていてもよく、該置換基としては、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～7のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、炭素数6～10のアリール基、炭素数6～10のアリールオキシ基等が挙げられる。

前記アルキル基がヘテロアリール基で置換されたヘテロアリールアルキル基である場合、その具体例には、2-ピリジルメチル基、3-フリルメチル基、2-(2-チエニル)エチル基等が含まれる。前記アルキル基がアルコキシ基で置換されたアルコキシアルキル基である場合、アルコキシ基としては、炭素数1～10のアルコキシ基が挙げられ、その具体例には、メトキシメチル基、エトキシメチル基、イソプロポキシメチル基、2-メトキシエチル基、1-メトキシイソプロピル基等が含まれる。

また、前記置換基を有するアルキル基には、 $-(CH_2)_n-NR R'$ 、 $-(CH_2)_n-OR$ 、 $-(CH_2)_n-SR$ 、 $-(CH_2)_n-SOR$ および $-(CH_2)_n-SO_2R$ で表されるアルキル基が含まれる。 $n$ は1～3のいずれかの整数を表し、 $R$ および $R'$ については、前述と同義であり、その具体例についても同様である。

前記炭素数6～10のアリール基には、無置換のアリール基および置換基を有するアリール基の双方が含まれる（本明細書において「アリール基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）。前記アリール基としては炭素数6～10の無置換のアリール基が含まれ、その具体例には、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等が含まれる。

前記アリール基が置換基を有する場合、該置換基としては、炭素数1～10のアルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、炭

素数 6～10 のアリール基、ヘテロアリール基、 $-OR$ 、 $-NRR'$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$  および  $-SO_2R$  等が挙げられる（本明細書においてアリール基を含む置換基（例えばアリールオキシ基、アリールチオ基）のアリール基部分の置換基についても、特に断らない限り同様の置換基が挙げられる）。 $R$  および  $R'$  については、前述と同義であり、その具体例についても同様である。置換基を有するアリール基としては、 $o$ -トリル基、2,6-ジメトキシフェニル基、3-クロロフェニル基、2-シアノフェニル基、ビフェニル基等が挙げられる。

前記ヘテロアリール基とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1種のヘテロ原子を1以上含む芳香族ヘテロ環からなる基をいい、前記ヘテロアリール基には、無置換のヘテロアリール基および置換基を有するヘテロアリール基の双方が含まれる（本明細書において「ヘテロアリール基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）。前記ヘテロアリール基が置換基を有する場合、該置換基としては、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、前述のアルキル基、前述のアリール基、 $-OR$ 、 $-NRR'$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$  および  $-SO_2R$  等が挙げられる（本明細書においてヘテロアリール基を含む置換基（例えばヘテロアリールオキシ基、ヘテロアリールチオ基）のヘテロアリール基部分の置換基についても、特に断らない限り同様の置換基が挙げられる）。 $R$  および  $R'$  については、前述と同義であり、その具体例についても同様である。前記ヘテロアリール基の具体例には、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピラジリル基、インドリル基、テトラゾリル基、キノリル基等が含まれる。

前記炭素数 1～15 のアルコキシ基には、無置換のアルコキシ基および置換基を有するアルコキシ基の双方が含まれ、アルコキシ基を構成しているアルキル基については、前述のアルキル基と同義であり（本明細書において「アルコキシ基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、アルキル基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アルコキシ基には、炭素数 1～

15の無置換のアルコキシ基が含まれ、その具体例には、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*tert*-アミルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基等の直鎖または分枝状のものが含まれる。

前記アルコキシ基が、アルコキシ基で置換されたアルコシアルコキシ基である場合、その具体例には、メトキシメトキシ基、メトキシエトキシメトキシ基等が含まれる。前記アルコキシ基が、アリール基で置換されたアリールアルコキシ基である場合、置換基である前記アリール基としては炭素数6～10のものが挙げられ、前記アリールアルコキシ基の具体例には、ベンジルオキシ基、1-ナフチルメトキシ基、2-ナフチルメトキシ基、1-フェニルエトキシ基、4-メトキシベンジルオキシ基、2-フェニルエトキシ基、3-フェニルプロポキシ基等が含まれる。前記アルコキシ基が、ヘテロアリール基で置換されたヘテロアリールアルコキシ基である場合、その具体例には、2-ピリジルメトキシ基、(3,5-ジクロロピリド-4-イル)メトキシ基、2-(インドール-1-イル)エトキシ基等が含まれる。

前記炭素数6～10のアリールオキシ基には、無置換のアリールオキシ基および置換基を有するアリールオキシ基の双方が含まれ、アリールオキシ基を構成しているアリール基については、前述のアリール基と同義であり（本明細書において「アリールオキシ基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、アリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アリールオキシ基には、炭素数6～10の無置換のアリールオキシ基が含まれ、その具体例には、フェノキシ基、ナフトキシ基が含まれる。置換基を有する前記アリールオキシ基の具体例には、2-クロロフェノキシ基等が含まれる。

前記ヘテロアリールオキシ基には、無置換のヘテロアリールオキシ基および置換基を有するヘテロアリールオキシ基の双方が含まれ、ヘテロアリールオキシ基を構成しているヘテロアリール基については、前述のヘテロアリール基と同義で

あり（本明細書において「ヘテロアリールオキシ基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、ヘテロアリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記ヘテロアリールオキシ基の具体例には、4-ピリジロキシ基、2-ピリミジロキシ基等が含まれる。

前記炭素数2～16のアルコキシカルボニル基には、無置換のアルコキシカルボニル基および置換基を有するアルコキシカルボニル基の双方が含まれ、アルコキシカルボニル基を構成しているアルキル基については、前述のアルキル基と同義であり（本明細書において「アルコキシカルボニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、アルキル基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アルコキシカルボニル基の具体例には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が含まれる。

前記炭素数7～11のアリールオキシカルボニル基には、無置換のアリールオキシカルボニル基および置換基を有するアリールオキシカルボニル基の双方が含まれ、アリールオキシカルボニル基を構成しているアリール基については、前述のアリール基と同義であり（本明細書において「アリールオキシカルボニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、アリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アリールオキシカルボニル基の具体例には、フェノキシカルボニル基、ナフトキシカルボニル基等が含まれる。

前記ヘテロアリールオキシカルボニル基には、無置換のヘテロアリールオキシカルボニル基および置換基を有するヘテロアリールオキシカルボニル基の双方が含まれ、ヘテロアリールオキシカルボニル基を構成しているヘテロアリール基については、前述のヘテロアリール基と同義であり（本明細書において「ヘテロアリールオキシカルボニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、ヘテロアリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記ヘテロアリールオキシカルボニル基の具体例には、4-ピリジロキシカルボニ

ル基等が含まれる。

前記炭素数 2 ～ 16 のアルカノイル基には、無置換のアルカノイル基および置換基を有するアルカノイル基の双方が含まれ、アルカノイル基を構成しているアルキル基については、前述のアルキル基と同義であり（本明細書において「アルカノイル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、アルキル基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アルカノイル基の具体例には、アセチル基、プロピオニル基、*n*-ブタノイル基、イソブタノイル基等が含まれる。

前記炭素数 7 ～ 11 のアロイル基には、無置換のアロイル基および置換基を有するアロイル基が含まれ、アロイル基を構成しているアリール基については、前述のアリール基と同義であり（本明細書において「アロイル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、アリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アロイル基の具体例には、3-クロロベンゾイル基等が含まれる。

前記ヘテロアロイル基には、無置換のヘテロアロイル基および置換基を有するヘテロアロイル基が含まれ、ヘテロアロイル基を構成しているヘテロアリール基については、前述のヘテロアリール基と同義であり（本明細書において「ヘテロアロイル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、ヘテロアリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記ヘテロアロイル基の具体例には、2-チオフエンカルボニル基等が含まれる。

前記炭素数 2 ～ 16 のアルキルカルボニロキシ基には、無置換のアルキルカルボニロキシ基および置換基を有するアルキルカルボニロキシ基の双方が含まれ、アルキルカルボニロキシ基を構成しているアルキル基については、前述のアルキル基と同義であり（本明細書において「アルキルカルボニロキシ基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、アルキル基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アルキルカルボニロキシ基の具体例には、アセトキシ基等が含まれる。

前記炭素数 7 ～ 11 のアリールカルボニロキシ基には、無置換のアリールカルボニロキシ基および置換基を有するアリールカルボニロキシ基の双方が含まれ、アリールカルボニロキシ基を構成しているアリール基について、前述のアリール基と同義であり（本明細書において「アリールカルボニロキシ基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いるものとする）、アリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アリールカルボニロキシ基の具体例には、ベンゾイルオキシ基等が含まれる。

前記ヘテロアリールカルボニロキシ基には、無置換のヘテロアリールカルボニロキシ基および置換基を有するヘテロアリールカルボニロキシ基の双方が含まれ、ヘテロアリールカルボニロキシ基を構成しているヘテロアリール基について、前述のヘテロアリール基と同義であり（本明細書において「ヘテロアリールカルボニロキシ基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いるものとする）、ヘテロアリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記ヘテロアリールカルボニロキシ基の具体例には、3-ピリジンカルボニロキシ基等が含まれる。

前記炭素数 1 ～ 15 のアルキルチオ基には、無置換のアルキルチオ基および置換基を有するアルキルチオ基の双方が含まれ、アルキルチオ基を構成しているアルキル基については、前述のアルキル基と同義であり（本明細書において「アルキルチオ基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いるものとする）、アルキル基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アルキルチオ基の具体例には、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基等の直鎖または分枝状のアルキルチオ基が含まれる。

前記炭素数 6 ～ 10 のアリールチオ基には、無置換のアリールチオ基および置換基を有するアリールチオ基の双方が含まれ、アリールチオ基を構成しているアリール基については、前述のアリール基と同義であり（本明細書において「アリールチオ基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いるものとする）、

アリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アリールチオ基の具体例には、フェニルチオ基、トリルチオ基等が含まれる。

前記ヘテロアリールチオ基には、無置換のヘテロアリールチオ基および置換基を有するヘテロアリールチオ基の双方が含まれ、ヘテロアリールチオ基を構成しているヘテロアリール基については、前述のヘテロアリール基と同義であり（本明細書において「ヘテロアリールチオ基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、ヘテロアリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記ヘテロアリールチオ基の具体例には、ピリジルチオ基、イミダゾリジルチオ基、チエニルチオ基等が含まれる。

前記炭素数 1 ～ 15 のアルキルスルホニル基には、無置換のアルキルスルホニル基および置換基を有するアルキルスルホニル基の双方が含まれ、アルキルスルホニル基を構成しているアルキル基については、前述のアルキル基と同義であり（本明細書において「アルキルスルホニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いるものとする）、アルキル基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アルキルスルホニル基の具体例には、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基等の直鎖または分枝状のアルキルスルホニル基が含まれる。

前記炭素数 6 ～ 10 のアリールスルホニル基には、無置換のアリールスルホニル基および置換基を有するアリールスルホニル基の双方が含まれ、アリールスルホニル基を構成しているアリール基については、前述のアリール基と同義であり（本明細書において「アリールスルホニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いるものとする）、アリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アリールスルホニル基の具体例には、ベンゼンスルホニル基、フルオロベンゼンスルホニル基、トシル基等が含まれる。

前記ヘテロアリールスルホニル基には、無置換のヘテロアリールスルホニル基および置換基を有するヘテロアリールスルホニル基の双方が含まれ、ヘテロアリ

ールスルホニル基を構成しているヘテロアリール基については、前述のヘテロアリール基と同義であり（本明細書において「ヘテロアリールスルホニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いるものとする）、ヘテロアリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記ヘテロアリールスルホニル基の具体例には、2-ピリジルスルホニル基、2-チエニルスルホニル基等が含まれる。

前記炭素数1～15のアルキルスルフィニル基には、無置換のアルキルスルフィニル基および置換基を有するアルキルスルフィニル基の双方が含まれ、アルキルスルフィニル基を構成しているアルキル基については、前述のアルキル基と同義であり（本明細書において「アルキルスルフィニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、アルキル基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アルキルスルフィニル基の具体例には、メタンスルフィニル基、エタンスルフィニル基、n-プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、n-ブチルスルフィニル基、sec-ブチルスルフィニル基、tert-ブチルスルフィニル基等の直鎖または分枝状のアルキルスルフィニル基が含まれる。

前記炭素数6～10のアリールスルフィニル基には、無置換のアリールスルフィニル基および置換基を有するアリールスルフィニル基の双方が含まれ、アリールスルフィニル基を構成しているアリール基については、前述のアリール基と同義であり（本明細書において「アリールスルフィニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）、アリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記アリールスルフィニル基の具体例には、ベンゼンスルフィニル基等が含まれる。

前記ヘテロアリールスルフィニル基には、無置換のヘテロアリールスルフィニル基および置換基を有するヘテロアリールスルフィニル基の双方が含まれ、ヘテロアリールスルフィニル基を構成しているヘテロアリール基については、前述のヘテロアリール基と同義であり（本明細書において「ヘテロアリールスルフィニ



ル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる)、ヘテロアリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。前記ヘテロアリールスルフィニル基の具体例には、2-ピリジルスルフィニル基、2-チエニルスルフィニル基等が含まれる。

$-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{COR}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{CONR}^2\text{R}^3$ および $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ 中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ はそれぞれ独立して水素原子、炭素数1~15のアルキル基、炭素数2~15のアルケニル基、炭素数6~10のアリール基、炭素数1~15のアルコキシ基、炭素数6~10のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基またはヘテロアリール基を表す。

前記炭素数2~15のアルケニル基には、無置換のアルケニル基および置換基を有するアルケニル基の双方が含まれ、アルケニル鎖は直鎖状であっても分岐状であってもよく、また1以上の環状構造を有するシクロアルケニル基であってもよい(本明細書において「アルケニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる)。前記アルケニル基が置換基を有する場合、該置換基としては、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、炭素数6~10のアリール基、ヘテロアリール基、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{SOR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ および $-\text{NRR}'$ 等が挙げられる。ここで、 $\text{R}$ および $\text{R}'$ は前述の定義の通りである。前記アルケニル基の具体例には、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、1,2-ジメチルプロペニル基等が含まれる。また、前記アルケニル基がアリール基で置換されたアリールアルケニル基である場合、前記アリールアルケニル基を構成しているアリール基については、前述のアリール基と同義であり、アリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。その具体例には2-フェニルビニル基が含まれる。前記アルケニル基がヘテロアリール基で置換されたヘテロアリールアルケニル基である場合、前記ヘテロアリールアルケニル基を構成しているヘテロアリール基については、前述のヘテロアリール基と同義であり、ヘテロアリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。

なお、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ がそれぞれ表す炭素数1～15のアルキル基、炭素数1～15のアルコキシ基、炭素数6～10のアリール基、炭素数6～10のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基およびヘテロアリール基については、前述の定義の通りであり、具体例についても同様である。

また、 $R^1$ と $R^2$ 、 $R^2$ と $R^3$ はそれぞれ結合することにより環を形成することもでき、環はさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1種を環構成原子として含んでいてもよく、環内に二重結合を含んでいてもよく、置換されていてもよい。形成される環としては、ラクタム、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ヒダントイン等が挙げられる。また、形成される環が置換されている場合の置換基としては、前述のA、BおよびCがそれぞれ表す基が挙げられる。

また、A、BおよびCのうち2つが隣接する炭素原子に結合しているときはベンゼン環またはメチレンジオキシ基を形成することもできる。

前記一般式(1)中、XおよびX'はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシル基、炭素数1～15のアルキル基、炭素数2～15のアルケニル基、炭素数2～15のアルキニル基、炭素数6～10のアリール基、ヘテロアリール基、炭素数1～15のアルコキシ基、炭素数6～10のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、炭素数2～16のアルカノイル基、炭素数7～11のアロイル基、ヘテロアロイル基、炭素数2～16のアルキルカルボニロキシ基、炭素数7～11のアリールカルボニロキシ基、ヘテロアリールカルボニロキシ基、炭素数1～15のアルキルチオ基、炭素数6～10のアリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^4COR^5$ 、 $-NR^4SO_2R^5$ 、 $-NR^4CONR^5R^6$ 、 $-OCONR^4R^5$ または $-CONR^4R^5$ を表す。

XおよびX'がそれぞれ独立して表すハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アルカノイル基、アロイル基、ヘテロアロイル基、アルキル

カルボニロキシ基、アリールカルボニロキシ基、ヘテロアリールカルボニロキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基については、前述した定義の通りであり、その具体例についても同様である。

XおよびX' がそれぞれ独立して表す炭素数2～15のアルキニル基には、無置換のアルキニル基および置換基を有するアルキニル基の双方が含まれ、アルキニル鎖は直鎖状であっても分岐状であってもよい（本明細書において「アルキニル基」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いる）。前記アルキニル基が置換基を有する場合、該置換基としては、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、炭素数6～10のアリール基、ヘテロアリール基、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ および $-NRR'$ 等が挙げられる。ここで、RおよびR'は前述の定義の通りである。前記アルキニル基の具体例には、ヘキシニル基、フェニルエチニル基、ピリジルエチニル基が含まれる。また、前記アルキニル基がアリール基で置換されたアリールアルキニル基である場合、前記アリールアルキニル基を構成しているアリール基については、前述のアリール基と同義であり、アリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。その具体例には2-フェニルエチニル基が含まれる。前記アルキニル基がヘテロアリール基で置換されたヘテロアリールアルキニル基である場合、前記ヘテロアリールアルキニル基を構成しているヘテロアリール基については、前述のヘテロアリール基と同義であり、ヘテロアリール基部分の置換基およびその具体例についても同様である。

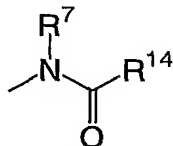
前記 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^4COR^5$ 、 $-NR^4SO_2R^5$ 、 $-NR^4CONR^5R^6$ 、 $-OCONR^4R^5$ および $-CONR^4R^5$ において、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して水素原子、炭素数1～15のアルキル基、炭素数2～15のアルケニル基、炭素数6～10のアリール基、炭素数1～15のアルコキシ基、炭素数6～10のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基またはヘテロアリール基を表す。また、 $R^4$ と $R^5$ 、 $R^5$ と $R^6$ はそれぞれ結合することにより環を形成することもでき、環はさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少

なくとも1種を環構成原子として含んでいてもよく、環内に二重結合を含んでいてもよく、置換されていてもよい。

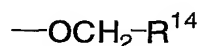
$R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ がそれぞれ独立して表すアルキル基、アルケニル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基およびヘテロアリール基については、前述の定義の通りであり、具体例についても同様である。また、 $R^4$ と $R^5$ および $R^5$ と $R^6$ がそれぞれ結合して形成される環の具体例については、 $R^1$ と $R^2$ および $R^2$ と $R^3$ がそれぞれ結合して形成される環の具体例と同様である。置換されている場合の置換基についても同様である。

前記一般式(1)で表される化合物には、XおよびX'の少なくともいずれか一方が、下記一般式(2)～(5)のいずれかで表される基である化合物が含まれる。

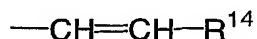
一般式(2)



一般式(3)



一般式(4)

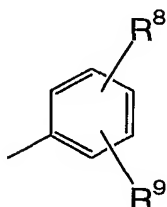


一般式(5)

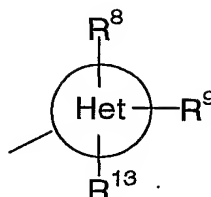


式中、 $R^7$ は水素原子または炭素数1～15のアルキル基を表し、 $R^{14}$ は下記一般式(6)および(7)のいずれかの基を表す。

一般式 (6)



一般式 (7)



一般式 (6) および (7) において、 $R^8$  および  $R^9$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、炭素数 1 ～ 15 のアルキル基、炭素数 6 ～ 10 のアリール基、炭素数 1 ～ 15 のアルコキシ基、炭素数 6 ～ 10 のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、炭素数 2 ～ 16 のアルコキシカルボニル基、炭素数 2 ～ 16 のアルカノイル基、炭素数 7 ～ 11 のアロイル基、ヘテロアロイル基、炭素数 2 ～ 16 のアルキルカルボニロキシ基、炭素数 7 ～ 11 のアリールカルボニロキシ基、ヘテロアリールカルボニロキシ基、炭素数 1 ～ 15 のアルキルチオ基、炭素数 6 ～ 10 のアリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、炭素数 1 ～ 15 のアルキルスルホニル基、炭素数 6 ～ 10 のアリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、炭素数 1 ～ 15 のアルキルスルフィニル基、炭素数 6 ～ 10 のアリールスルフィニル基、ヘテロアリールスルフィニル基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}COR^{11}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{10}CONR^{11}R^{12}$  または  $-CONR^{10}R^{11}$  を表す。また、式中、Het は窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を含む芳香族ヘテロ環を表し、 $R^{13}$  は水素原子または炭素数 1 ～ 15 のアルキル基を表す。

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{13}$  がそれぞれ表すアルキル基については、前述の定義の通りであり、具体例についても同様である。 $R^8$  および  $R^9$  がそれぞれ表すハロゲン原子、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルカノイル基、アロイル基、ヘテロアロイル基、アルキルカルボニロキシ基、アリールカルボニロキシ基、ヘテロアリール

カルボニロキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、ヘテロアリールスルフィニル基については、前述の定義の通りであり、その具体例についても同様である。

$-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}COR^{11}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{10}CONR^{11}R^{12}$  および  $-CONR^{10}R^{11}$  において、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立して水素原子、炭素数 1～15 のアルキル基、炭素数 2～15 のアルケニル基、炭素数 1～15 のアルコキシ基、炭素数 6～10 のアリール基、炭素数 6～10 のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基またはヘテロアリール基を表す。また、 $R^{10}$  と  $R^{11}$ 、 $R^{11}$  と  $R^{12}$  はそれぞれ結合することにより環を形成することもでき、環はさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 種を環構成原子として含んでいてもよく、環内に二重結合を含んでいてもよく、置換されていてもよい。 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  がそれぞれ独立して表すアルキル基、アルケニル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基およびヘテロアリール基については、前述の定義の通りであり、具体例についても同様である。また、 $R^{10}$  と  $R^{11}$  および  $R^{11}$  と  $R^{12}$  がそれぞれ結合して形成される環の具体例については、 $R^1$  と  $R^2$  および  $R^2$  と  $R^3$  がそれぞれ結合して形成される環の具体例と同様である。置換されている場合の置換基についても同様である。

前記 H e t で表される芳香族ヘテロ環は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を含む芳香族ヘテロ環である。ここで、前記芳香族ヘテロ環には、無置換の芳香族ヘテロ環および置換基を有する芳香族ヘテロ環の双方が含まれ、さらに 2 以上の環が縮合した構造のものも含まれる（本明細書において「芳香族ヘテロ環」という場合は、特に断らない限りこの意味で用いるものとする）。その具体例には、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、インドール、ベンゾフラン、チアナフテン、プリン等が含ま

れる。

前記一般式 (1) で表される化合物の中でも、A、BおよびCのうち少なくとも1つは $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1SO_2R^2$ または $-NR^1CONR^2R^3$ を表し、XおよびX'のうち少なくとも1つは水素原子以外を表す2, 3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩；A、BおよびCのうち少なくとも1つは炭素数1~15のアルキル基、炭素数1~15のアルコキシ基、炭素数6~10のアリール基、ヘテロアリール基または炭素数2~16のアルコシカルボニル基を表し、XおよびX'のうち少なくとも1つは水素原子以外を表す2, 3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩；およびA、BおよびCのうち少なくとも1つはハロゲン原子、シアノ基または炭素数1~15のアルキルチオ基を表し、XおよびX'のうち少なくとも1つは水素原子以外を表す2, 3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩；が好ましい。

前記一般式 (1) で表される化合物の中でも、Aが3位に置換した $-NR^1COR^2$ を表し、Xは水素原子以外を表し、X'は水素原子を表す2, 3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩がより好ましく、Aが3位に置換した $-NR^1COR^2$ を表し、Bは4位もしくは5位に置換した炭素数1~15のアルキル基または炭素数1~15のアルコキシ基を表し、X'は水素原子を表し、Xはハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、炭素数6~10のアリール基、ヘテロアリール基、炭素数1~15のアルコキシ基、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^4COR^5$ 、 $-NR^4SO_2R^5$ 、 $-NR^4CONR^5R^6$ 、 $-OCONR^4R^5$ または $-CONR^4R^5$ を表す2, 3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩が最も好ましい。

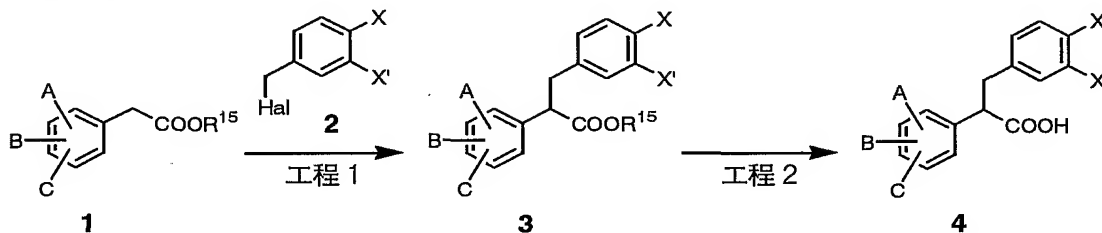
前記一般式 (1) で表される本発明の化合物において、不斉炭素が存在する場合には、そのラセミ体、ジアステレオ異性体および個々の光学活性体のいずれも本発明に包含されるものであり、また幾何異性体が存在する場合には (E) 体、(Z) 体およびその混合物のいずれも本発明に包含されるものである。

前記一般式 (1) で表される本発明の化合物には、薬理学的に許容される塩も

含まれる。該塩としては、薬理学的に許容され得るものであれば特に制限されず、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、有機酸との塩、無機酸との塩およびアミノ酸との塩などがあげられる。無機塩基との塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などのアルカリ金属塩およびアンモニウム塩などがあげられる。有機塩基との塩の例としては、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、エタノールアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩などがあげられる。有機酸との塩の例としては、ギ酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩などがあげられる。無機酸との塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩などがあげられる。また、アミノ酸との塩の例としては、グリシン塩、アラニン塩、アルギニン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などがあげられる。

前記一般式（１）で表される本発明の化合物は、以下の製造法Ａ～Ｌにより製造することができる。

〔製造法Ａ〕



式中、A、B、C、XおよびX'については、前記一般式（１）中で定義した通りである。また、R<sup>15</sup>は炭素数１～１０のアルキル基またはアリル基を表し、Halはハロゲン原子を表す。

（工程１）

一般式１で表されるフェニル酢酸誘導体に、適当な中性溶媒（例えばテトラヒドロフラン）中で、低温下、リチウムジイソプロピルアミドなどの塩基を作用させエノラートアニオンを発生させた後、一般式２で表されるベンジルハライドを作用させて、対応する一般式３の化合物を製造することができる。

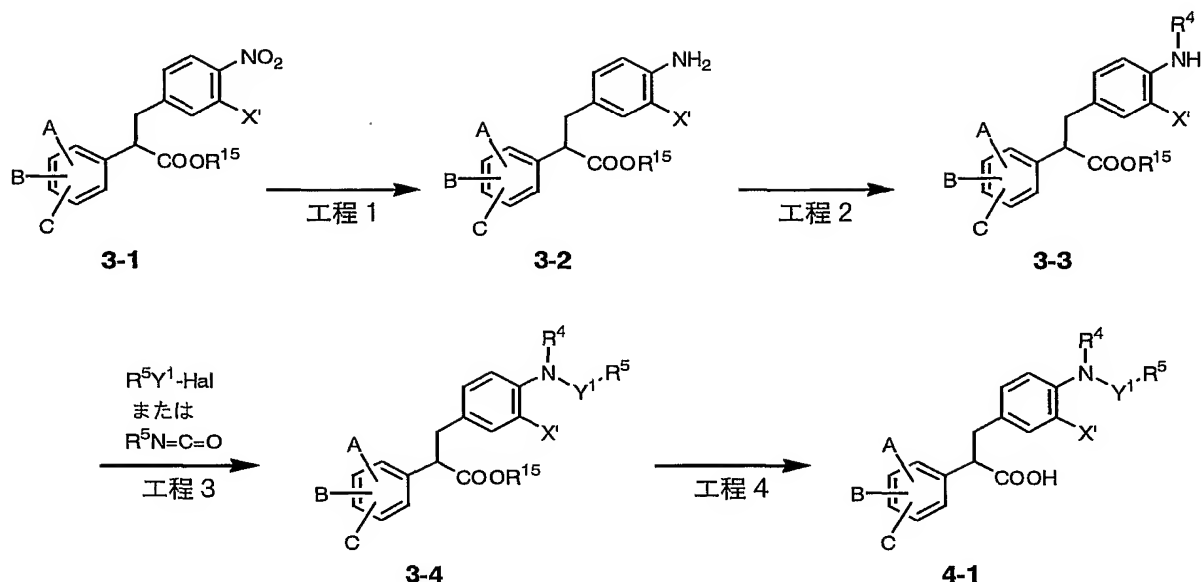


## (工程 2)

一般式 3 で表されるエステル誘導体を、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ水溶液を用いて、アルカリ条件下で加水分解反応を行うことにより、一般式 4 で表される化合物を製造することができる。反応溶媒としては、水と混和しうる有機溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどが好ましい。反応温度は特に限定されず、通常、0～100℃で行われ、反応時間は30分～6時間が好ましい。R<sup>15</sup>がアリル基の場合はパラジウム触媒によって脱保護することができ、R<sup>15</sup>がtert-ブチル基の場合は塩酸またはトリフルオロ酢酸等の強酸を作用させることによって脱保護することができ、R<sup>15</sup>がベンジル基の場合はパラジウム触媒を用いて還元的に脱保護することができる。

前記一般式 (1) で表される化合物において、Xが-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-NR<sup>4</sup>CO R<sup>5</sup>、-NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>または-NR<sup>4</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (但しR<sup>6</sup>は水素原子) である化合物は以下の製造法Bによって合成することができる。

## [製造法B]



式中、A、B、C、 $\text{X}'$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^{15}$ およびHalは、前述の定義の通りである。 $\text{Y}^1$ は単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ または $-\text{CONH}-$ を表す。

## (工程 1)

製造法Aの工程 1 により、一般式 3 中のXがニトロ基である化合物（一般式 3-1 で表される化合物）を得、該化合物をパラジウム炭素や酸化白金などの触媒存在下において接触的水素添加で還元することにより、ニトロ基がアミノ基に還元された一般式 3-2 で表される化合物を製造する。反応溶媒としては反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドまたはそれらの混合溶媒などを用いることができる。水素圧は特に限定されないが、通常  $1 \sim 5 \text{ kg/cm}^2$  で行われる。また、塩化第一スズ、亜鉛などの金属試薬によっても還元することができる。

## (工程 2)

一般式 3-2 中のアミノ基をモノアルキル化して、一般式 3-3 で表される化合物を製造することができる。例えば、一般式 3-2 の化合物をメタノール中で、アルデヒドまたはケトンとの共存下、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウムまた

はトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を用いることにより行うことができる。なお、本工程は $R^4$ が水素の場合には省略することができる。

(工程 3)

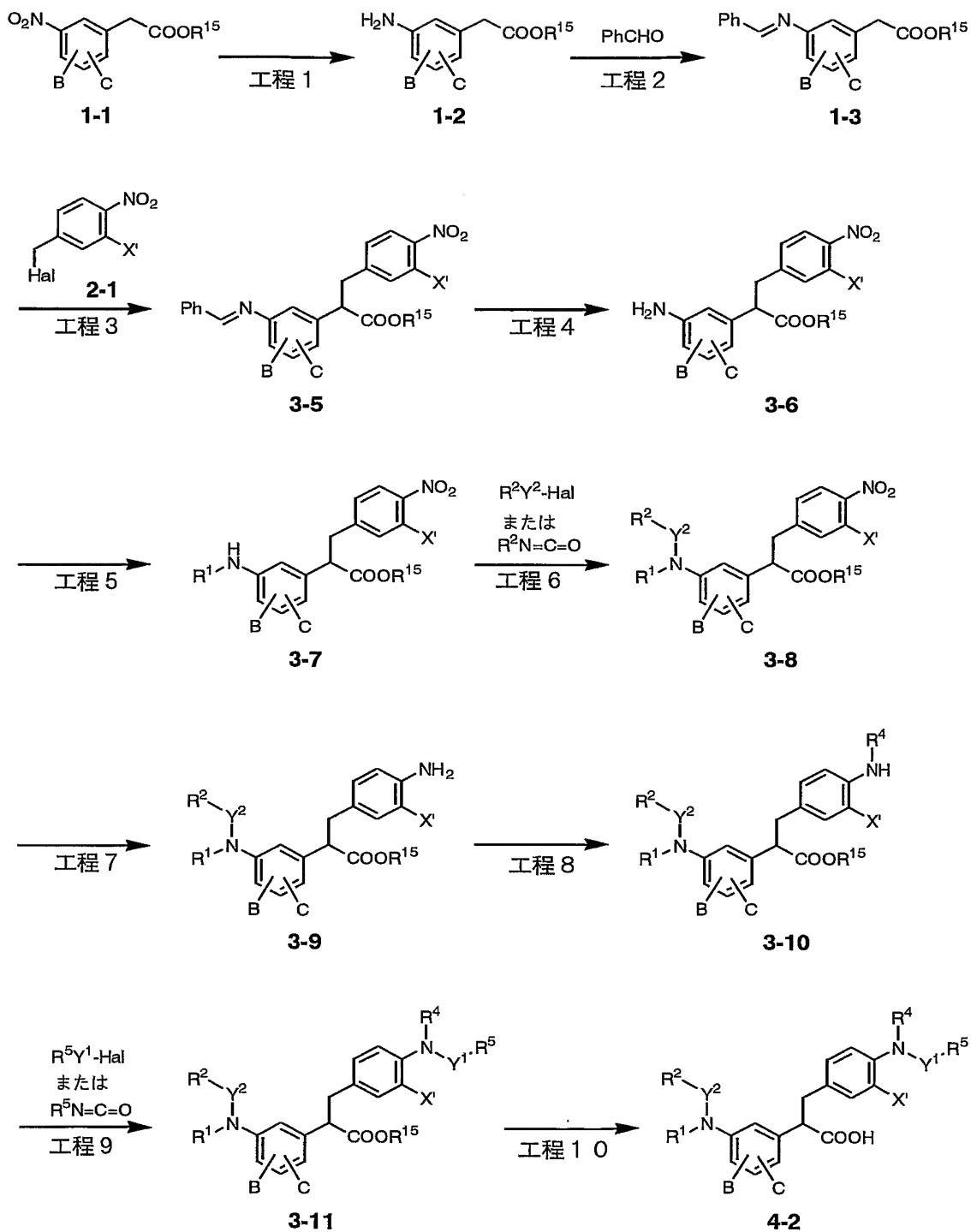
一般式 3-2 中の一級アミンまたは一般式 3-3 の二級アミンに、式  $R^5 Y^1 - H a 1$  で表されるハロゲン化アルキル、酸クロリド、スルホンクロリド、式  $R^5 N = C = O$  で表されるイソシアン酸を作用させることにより、一般式 3-4 で表される化合物を得る。ハロゲン化アルキルとの反応では、例えば、ジメチルホルムアミド中水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、臭化メタリルと反応させることにより、三級アミンを製造することができる。酸クロリドまたはスルホンクロリドとの反応では、ジクロロメタン中ピリジンなどの塩基の存在下反応させることにより、それぞれ対応するアミド、スルホンアミドを製造することができる。イソシアン酸との反応では、著しく反応を阻害しない溶媒、例えば酢酸エチル中で反応させることにより、対応するウレアを製造することができる。

(工程 4)

一般式 3-4 で表されるエステル誘導体を、例えば、製造法 A の工程 2 に記載した条件下での加水分解反応により、一般式 4-1 で表される化合物を製造することができる。

前記一般式 (1) において、A がベンゼン環の 3 位に置換した  $-NR^1 R^2$ 、 $-NR^1 C O R^2$ 、 $-NR^1 S O_2 R^2$  および  $-NR^1 C O N R^2 R^3$  (但し、 $R^3$  は水素原子) のいずれかであり、且つ X が  $-NR^4 R^5$ 、 $-NR^4 C O R^5$ 、 $-NR^4 S O_2 R^5$  および  $-NR^4 C O N R^5 R^6$  (但し、 $R^6$  は水素原子) のいずれかである化合物は、下記の製造法 C により製造することができる。

## [製造法 C]



式中、B、C、X'、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>15</sup>、Hal および Y<sup>1</sup> は前述の

定義の通りである。Phはフェニル基を表し、Y<sup>2</sup>は単結合、—CO—、—SO<sub>2</sub>—または—CONH—を表す。

(工程 1)

一般式 1-1 で表される 3-ニトロフェニル酢酸のエステル誘導体に、製造法 B の工程 1 に記載した還元反応を行うことにより一般式 1-2 の化合物を製造することができる。

(工程 2)

一般式 1-2 で表される 3-アミノフェニル酢酸のエステル誘導体に、例えば、ベンズアルデヒドの共存下、加熱および脱水することにより、アミノ基をベンジリデンで保護された一般式 1-3 で表される化合物を製造することができる。反応溶媒としては反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなどが好ましい。

(工程 3)

一般式 1-3 の 3-ベンジリデンアミノフェニル酢酸エステル誘導体に、適当な中性溶媒（例えばテトラヒドロフラン）中で、低温下、リチウムジイソプロピルアミドなどの塩基を作用させ、エノラートアニオンを発生させた後、一般式 2-1 で表されるベンジルハライドを作用させることで一般式 3-5 で表される化合物を製造することができる。

(工程 4)

一般式 3-5 で表される化合物においてアミノ基を保護するベンジリデン保護基を酸性条件下、例えばテトラヒドロフランなどの溶媒中、塩酸を加えることにより脱離させ、一般式 3-6 で表される化合物を製造することができる。

(工程 5)

一般式 3-6 で表される化合物のアミノ基に製造法 B の工程 2 に記載したモノアルキル化反応を行うことにより、一般式 3-7 で表される化合物を製造することができる。なお、本工程は R<sup>1</sup>が水素の場合には省略することができる。

(工程 6)

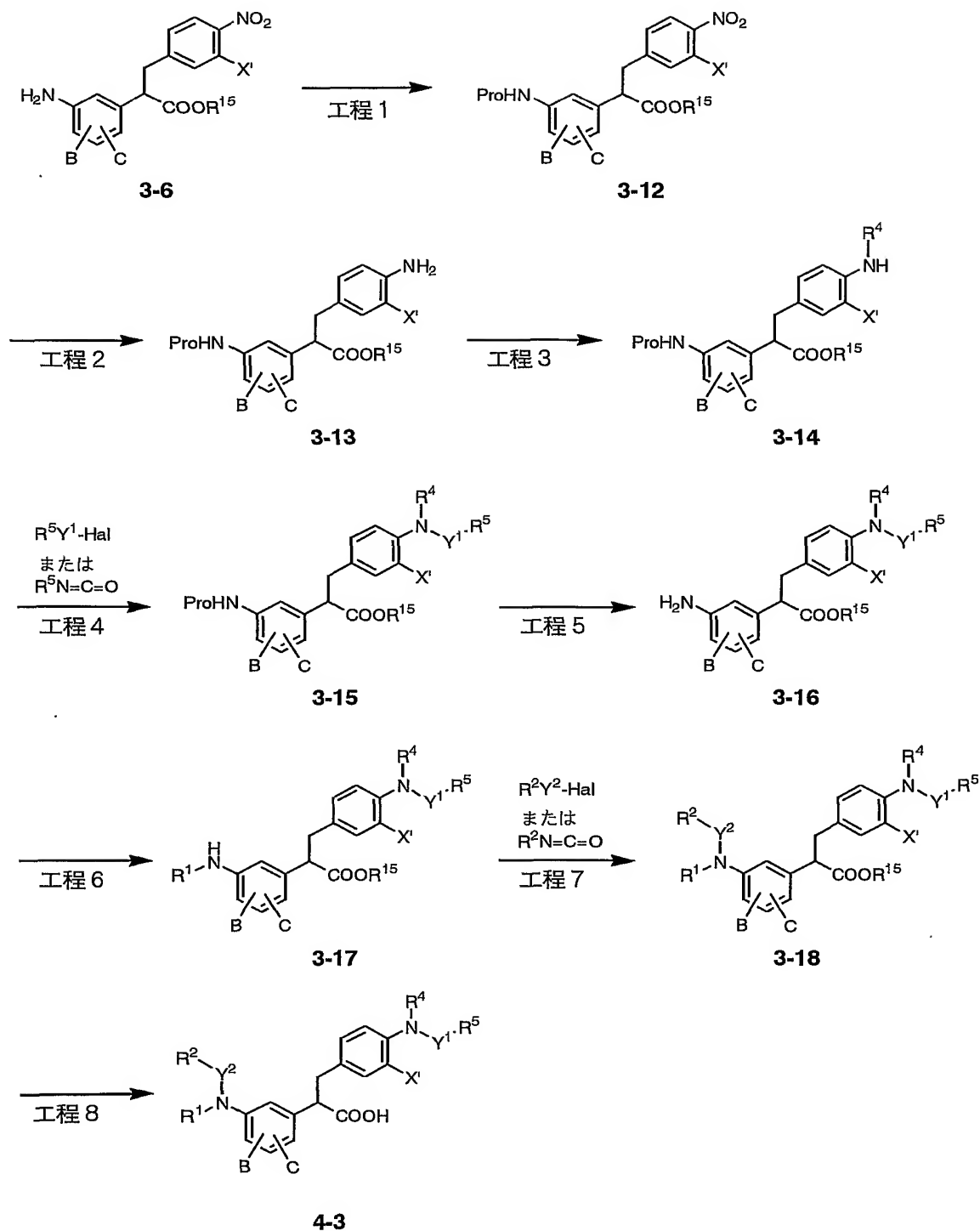
一般式 3-7 で表される化合物の二級アミンに、製造法 B の工程 3 に記載した方法で、ハロゲン化アルキル、酸クロリド、スルホニルクロリドまたはイソシアン酸を作用させることにより、一般式 3-8 で表される三級アミン、アミド、スルホンアミドまたはウレアへとそれぞれ導くことができる。

(工程 7 ~ 10)

本工程は、製造法 B の工程 1 ~ 4 において示した方法と同様である。

一方、製造法 C の一般式 3-6 の段階で、アミノ基を *tert*-ブトキシカルボニル基等の保護基で保護しておき、先にニトロ基を変換することも可能であり、その場合、前記一般式 (1) で表される化合物は、下記の製造法 D に従って製造することができる。

## [製法D]



式中、B、C、 $X'$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{15}$ 、Hal、 $Y^1$ および $Y^2$ は

、前述の定義の通りである。P r oは保護基を表す。

(工程 1)

一般式 3-6 で表される化合物のアミノ基を、この分野で公知の方法を利用して、保護基 P r o (例えば、t e r t -ブトキシカルボニル基) で保護する。例えば、一般式 3-6 の化合物を適当な中性溶媒 (例えばクロロホルム) 中で、二炭酸ジ-t e r t -ブチル等を反応させることにより、一般式 3-12 で表される化合物を製造することができる。

(工程 2~4)

本工程は、製造法 B の工程 1~3 において示した方法と同様である。

(工程 5)

一般式 3-15 で表される化合物の保護基 P r o (例えば、t e r t -ブトキシカルボニル基) を、酸性条件下、例えば塩酸-酢酸エチル溶液を反応させることにより除去して、一般式 3-16 で表される化合物を製造することができる。

(工程 6~7)

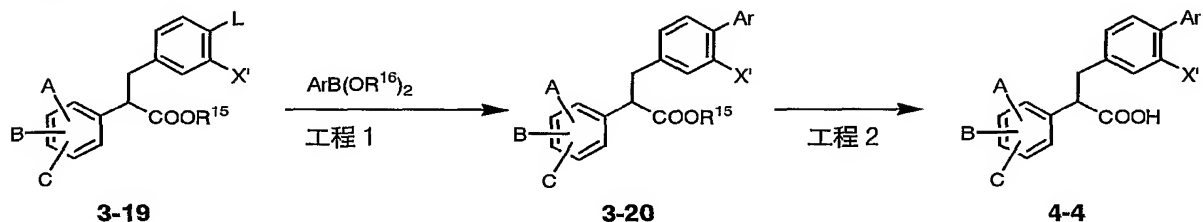
本工程は、製造法 C の工程 5~6 において示した方法と同様である。

(工程 8)

本工程は、製造法 C の工程 10 において示した方法と同様である。

前記一般式 (1) 中、X がアリール基またはヘテロアリール基である化合物は、以下の製造法 E により製造することができる。

[製造法 E]



式中、A、B、C、X' および R<sup>15</sup> は、前述の定義の通りである。R<sup>16</sup> は水素原子またはアルキル基を表し、Ar はアリール基またはヘテロアリール基を表



し、Lは脱離基（例えば、臭素原子またはヨウ素原子）を表す。

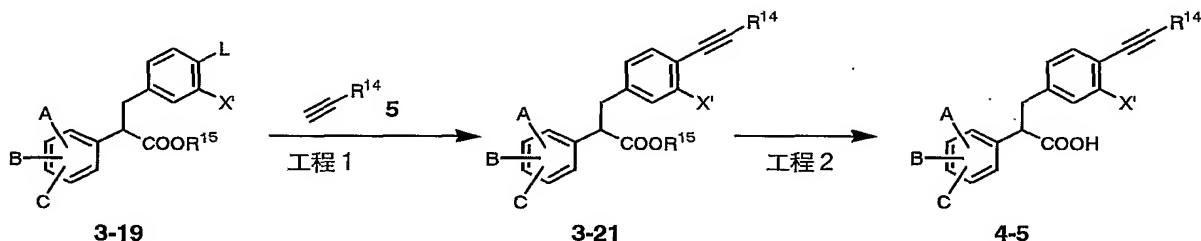
（工程 1）

一般式 3-19 で表される化合物に、炭酸カリウムおよびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムなどの触媒存在下、アリールボロン酸またはヘテロアリールボロン酸と反応させることにより、一般式 3-20 で表される化合物を製造することができる。反応溶媒としては反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、水またはそれらの混合溶媒などを用いることができる。

（工程 2）

一般式 3-20 で表されるエステル誘導体を、製造法 A の工程 2 に記載したアルカリ条件下での加水分解反応を行うことにより一般式 4-4 で表される化合物を製造することができる。

〔製造法 F〕



式中、A、B、C、X'、L、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は、前述の定義の通りである。

（工程 1）

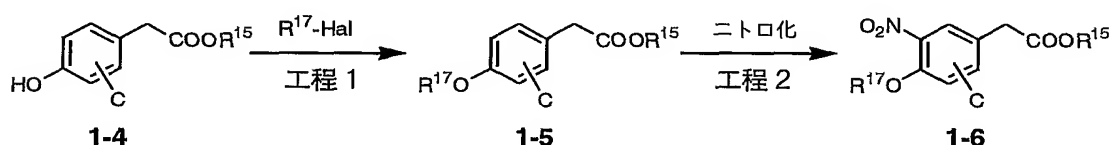
一般式 3-19 で表される化合物に、トリエチルアミンなどの塩基、ヨウ化銅（I）およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムなどの触媒存在下、一般式 5 で表される化合物と反応させることにより、一般式 3-21 で表される化合物を製造することができる。反応溶媒としては反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミドまたはそれらの混合溶媒などを用いることができる。

## (工程 2)

一般式 3-21 で表されるエステル誘導体を、製造法 A の工程 2 に記載した条件下での加水分解反応を行うことにより一般式 4-5 で表される化合物を製造することができる。

製造法 C の一般式 1-1 で表される化合物で B がアルコキシ基である化合物は、以下の製造法 G により製造することができる。

## [製造法 G]



式中、C、R<sup>15</sup>およびHalは前述した定義の通りであり、R<sup>17</sup>は炭素数1～15のアルキル基を表す。

## (工程 1)

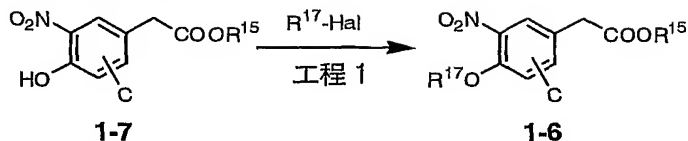
一般式 1-4 で表される化合物に炭酸カリウムなどの塩基存在下、ハロゲン化アルキルを反応させることにより一般式 1-5 で表される化合物を製造することができる。反応溶媒としては反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合溶媒などを用いることができる。

## (工程 2)

一般式 1-5 で表される化合物に触媒量の濃硫酸存在下、硝酸を滴下することにより一般式 1-6 で表される化合物を製造することができる。反応溶媒としては反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、酢酸、無水酢酸、水またはそれらの混合溶媒などを用いることができる。

特に、製造法 G の一般式 1-6 で表される化合物において、R<sup>17</sup>が1級アルキル基である化合物は、下記の製造法 H により製造することができる。

## [製造法 H]



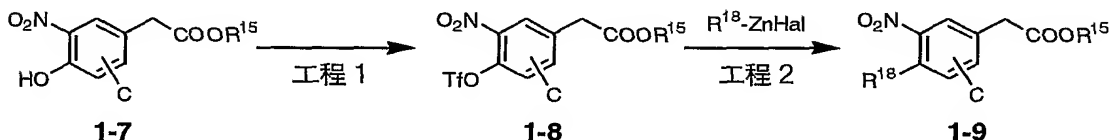
式中、C、 $\text{R}^{15}$ 、Hal および  $\text{R}^{17}$  は前述の定義の通りである。

## (工程 1)

一般式 1-7 で表される化合物のフェノール性水酸基を、製造法 G の工程 1 に記載した方法でアルキル化することにより、一般式 1-6 で表される化合物を製造することができる。

製造法 C の一般式 1-1 で表される化合物で B がベンゼン環の 4 位に置換したアルキル基である場合は、下記の製造法 I により製造することができる。

## [製造法 I]



式中、C、 $\text{R}^{15}$  および Hal は前述の定義の通りであり、 $\text{R}^{18}$  がアルキル基を表し、Tf はトリフルオロメタンスルホニル基を表す。

## (工程 1)

一般式 1-7 で表される化合物にピリジンなどの塩基の存在下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させることにより一般式 1-8 で表される化合物を製造することができる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンまたはそれらの混合溶媒などを用いることができる。

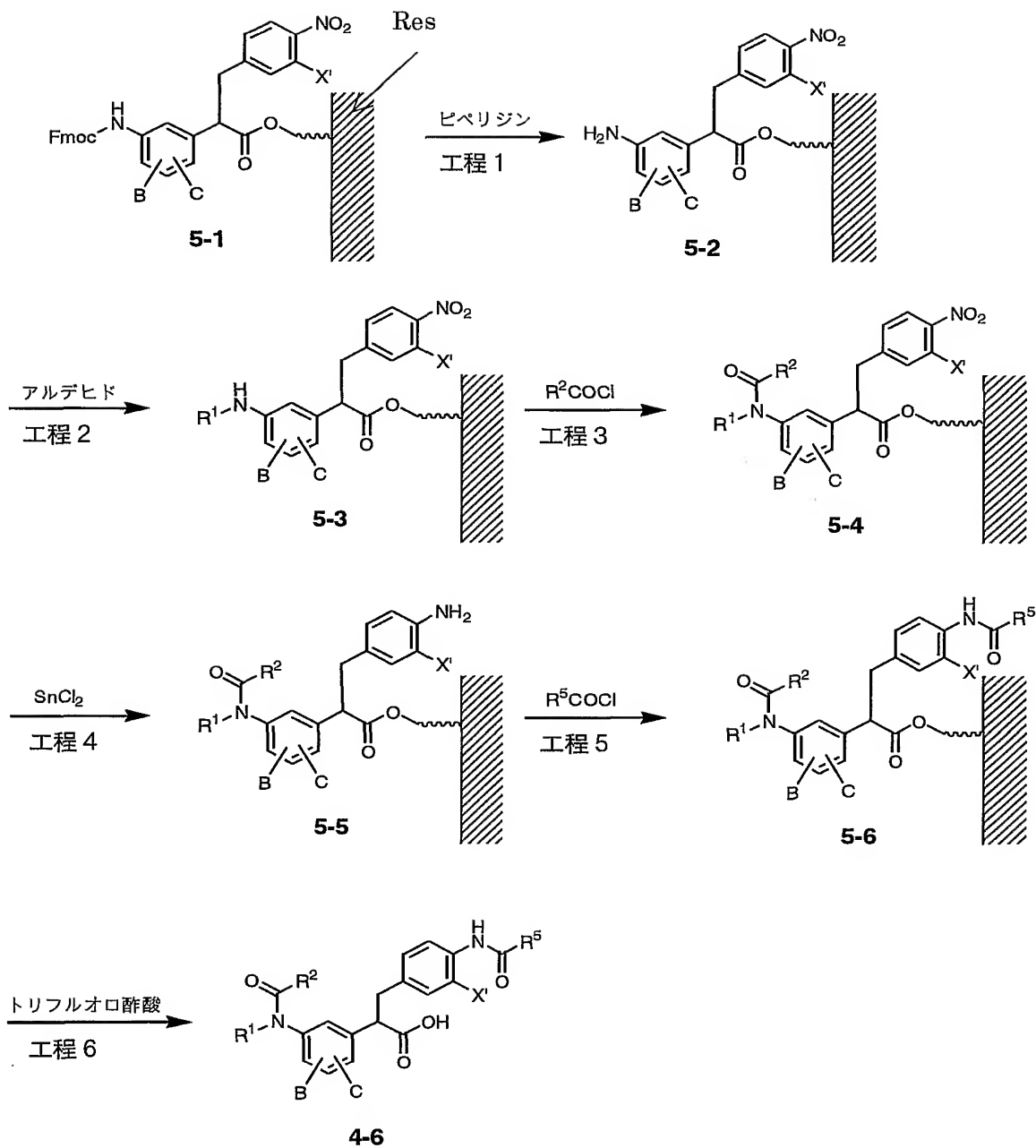
## (工程 2)

一般式 1-8 で表される化合物にパラジウム触媒存在下、アルキル亜鉛化合物を反応させることにより一般式 1-9 で表される化合物を製造することができる。

。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、1，2－ジメトキシエタンまたはそれらの混合溶媒中で行われる（参考文献：J. Org. Chem., Vol 42, No. 10, 1977.）。

製造法Cの一般式4－2で表される化合物で、 $Y^1$ および $Y^2$ がカルボニル基であり、且つ $R^4$ が水素原子である化合物は、以下の製造法Jに従うことにより固相合成によっても製造することができる。

## [製造法 J]



式中、B、C、X'、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>5</sup>は前述した定義の通りであり、Fmocは9-フルオレニルメトキシカルボニル基を表し、Resは固相樹脂を表し、波線はリンカーを表す。リンカーの種類としては、Wang型、トリチル型お

よび4-(オキシメチル)ベンズアミドエステル型等、主にトリフルオロ酢酸等の酸によって化合物の固相からの切り出しを行うものが用いられる。前述の製造法CまたはDにより合成されたカルボン酸は、リンカー及び担体樹脂の種類に応じた各々の反応条件により固相に化学結合することにより、一般式5-1で表される化合物へと変換される。

#### (工程1)

一般式5-1で表される化合物にピペリジン等の塩基を反応させることにより、一般式5-2で表される化合物を製造することができる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。

#### (工程2)

一般式5-2中のアミノ基をモノアルキル化して、一般式5-3で表される化合物を製造することができる。例えば、一般式5-2の化合物を、酢酸等の酸触媒およびアルデヒドの共存下、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を用いることにより行うことができる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、ジメチルホルムアミドまたはそれらの混合溶媒などを用いることができる。

#### (工程3)

一般式5-3で表される化合物にN-エチルジイソプロピルアミン等の塩基の存在下、酸クロリドを作用させることにより、一般式5-4で表される化合物を得ることができる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ピリジン、テトラヒドロフラン、酢酸エチルまたはそれらの混合溶媒などを用いることができる。

#### (工程4)

一般式5-4で表される化合物のニトロ基を、塩化第一スズを用いることによりアミノ基へと還元することができ、一般式5-5で表される化合物を得ること

ができる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、エタノールまたはそれらの混合溶媒などを用いることができる。

(工程 5)

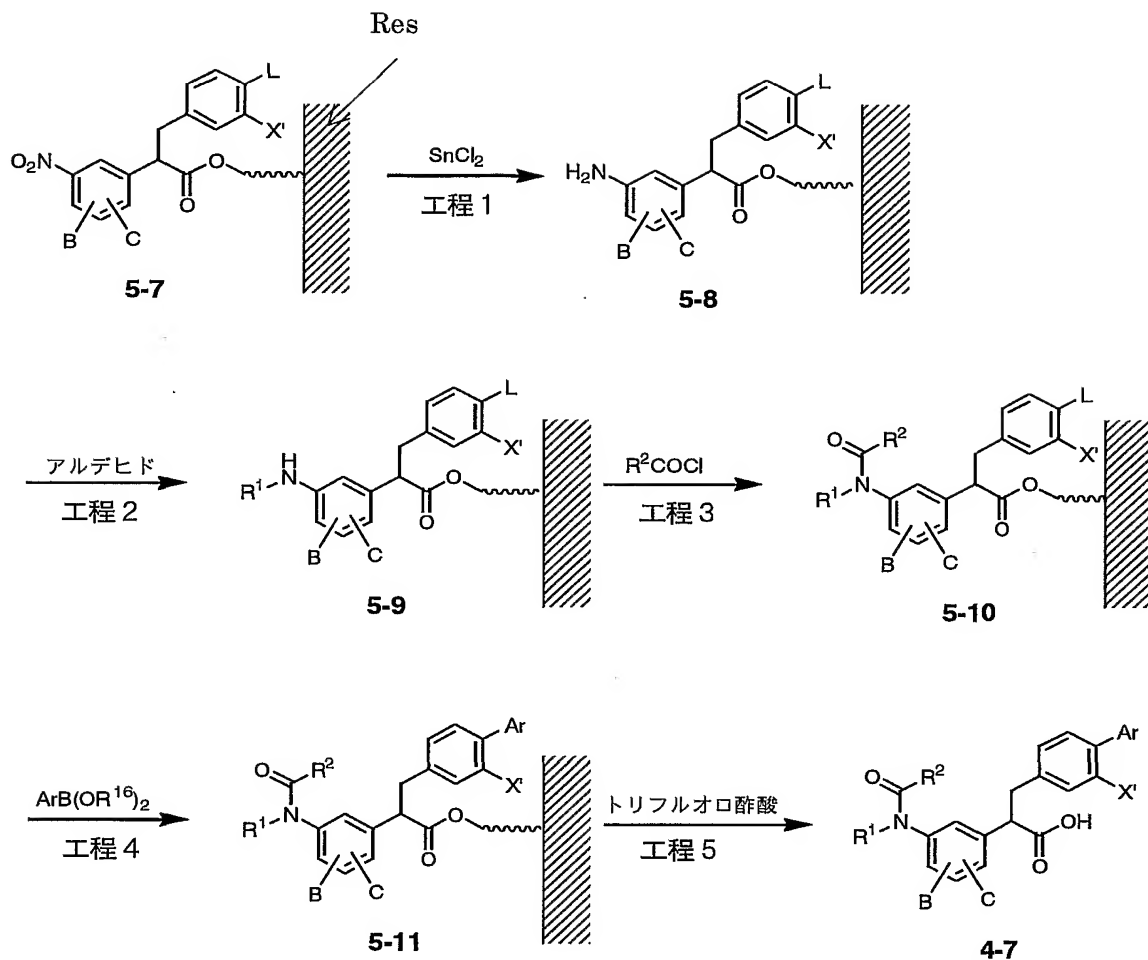
一般式 5-5 で表される化合物のアミノ基を、製造法 J の工程 3 に記載した方法で、酸クロリドを作用させることにより、一般式 5-5 で表されるアミドへと導くことができる。

(工程 6)

一般式 5-6 で表される化合物に、トリフルオロ酢酸等の酸を作用させることにより、一般式 4-6 で表される化合物を切り出すことができる。用いる酸の濃度はリンカーに依存する。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタンが好ましい。

製造法 E の一般式 4-4 で表される化合物で、A がベンゼン環の 3 位に置換した  $-NR^1COR^2$  で表される化合物は、以下の製造法 K に従うことにより固相合成によっても製造することができる。

## [製造法K]



式中、 $\text{B}$ 、 $\text{C}$ 、 $\text{X}'$ 、 $\text{L}$ 、 $\text{Ar}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{16}$ 、 $\text{Res}$ および波線は前述した定義の通りである。リンカーの種類としては、Wang型、トリチル型および4-(オキシメチル)ベンズアミドエステル型等、主にトリフルオロ酢酸等の酸によって化合物を固相からの切り出しを行うものが用いられる。前述の製造法Aにより合成されたカルボン酸は、リンカー及び担体樹脂の種類に応じた各々の反応条件により固相に化学結合することにより、一般式5-7で表される化合物へと変換される。

(工程1)



一般式 5-7 で表される化合物のニトロ基を、製造法 J の工程 4 に記載した方法で、アミノ基へと還元することができ、一般式 5-8 で表される化合物を得ることができる。

(工程 2～3)

本工程は、製造法 J の工程 2～3 において示した方法と同様である。

(工程 4)

一般式 5-10 で表される化合物に、炭酸ナトリウムおよびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムなどの触媒存在下、アリールボロン酸またはヘテロアリールボロン酸と反応させることにより、一般式 5-11 で表される化合物を製造することができる。反応溶媒としては反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、水またはそれらの混合溶媒などをもちいることができる。

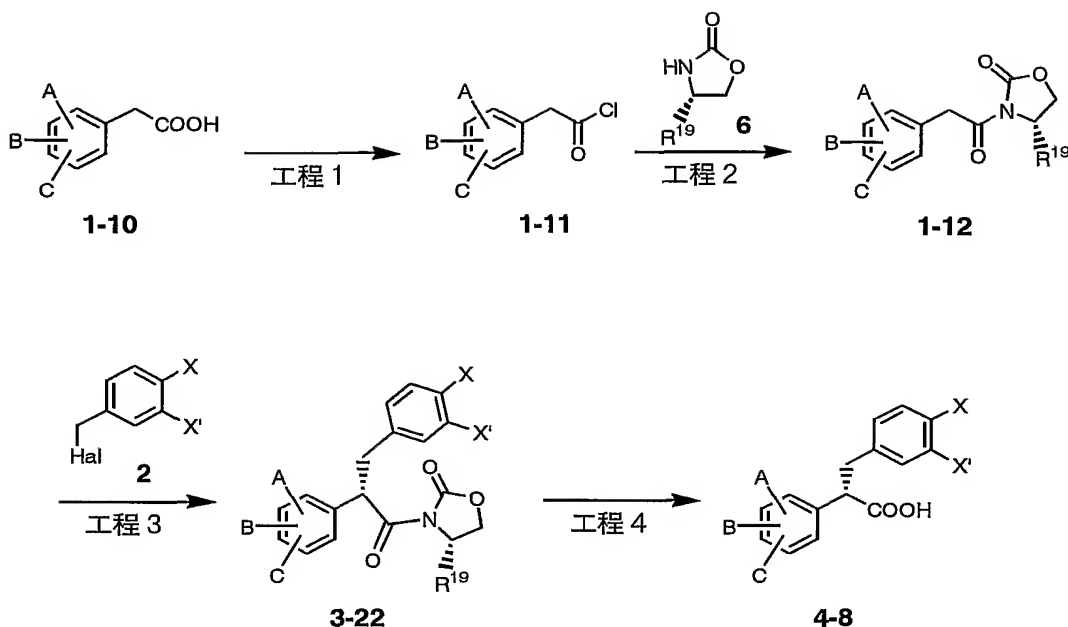
(工程 5)

一般式 5-11 で表される化合物は、製造法 J の工程 6 に記載した方法で、一般式 4-7 で表される化合物を切り出すことができる。

光学異性体は適当な原料化合物を選択することにより、または不斉合成を行うことにより、またはラセミ化合物の分割により立体化学的に純粋な異性体として得ることができる。ラセミ化合物の分割法としては、キラル塩基との塩による光学分割、またはキラルカラムによる分割等が挙げられ、最終生成物または中間体を得る際にその性質に応じて種々の分割法が適用される。例えば、上記一般式 3-9 で表される化合物がラセミ化合物として得られた場合は、キラルカラムを用いて分割することができ、立体化学的に純粋な最終生成物へと導くことができる。

以下に一般式 (1) で表される化合物のうち、2 位の不斉炭素において光学活性である化合物の合成法を製造法 L に示す。

## [製造法L]



式中、A、B、C、X、X'、Halは前述の定義の通りであり、R<sup>19</sup>は炭素数1～10のアルキル基を表す。

## (工程1)

一般式1-10で表されるカルボン酸に、オキサリルクロリドまたは塩化チオニルを作用させることにより、一般式1-11で表される酸クロリドを得ることができる。反応溶媒としては反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミドまたはそれらの混合溶媒などを用いることができる。

## (工程2)

不斉アルキル化反応に用いられる一般的な不斉合成素子、例えば一般式6に表される光学活性なオキサゾリジノン誘導体に、ブチルリチウム等の塩基を加え対応するアニオンとし、一般式1-11で表される酸クロリドに加えることにより一般式1-12で表される化合物を得ることができる。反応溶媒としては反応を

著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、テトラヒドロフラン、エーテルまたはそれらの混合溶媒などを用いることができる。

(工程 3)

一般式 1-12 で表される化合物に、製造法 A の工程 1 に記載したアルキル化反応を行うことにより一般式 3-22 の化合物を製造することができる。

(工程 4)

一般式 3-22 で表される化合物に、過酸化水素水と水酸化リチウム水溶液の混合溶液を作用させることにより一般式 4-8 で表される化合物を得ることができる。

前述の製法により製造される本発明の化合物は、遊離化合物、その塩、その各種溶媒和物（例えば、水和物、エタノール和物等）、または結晶多形の物質として単離精製される。本発明の化合物が塩である場合、薬理学的に許容される塩は、常法の造塩反応により製造することができる。単離精製は抽出分別、結晶化、各種分画クロマトグラフィーなどの化学操作を適用して行われる。

本発明の 2, 3-ジフェニルプロピオン酸誘導体は、細胞接着阻害作用、具体的には  $\alpha 4$  インテグリンに対する阻害作用を示す。特に、優れた VLA-4 および/または LPA-1 アンタゴニスト作用を示し、白血球の接着および浸潤により惹起される疾患、または VLA-4 および/または LPA-1 依存性接着過程がある役割を果たす疾患の治療または予防用医薬として有用である。そのような疾患としては、リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患、およびそれらに伴う各種臓器炎症、喘息、アトピー性皮膚炎、鼻閉、鼻炎などのアレルギー性疾患、クローン病などを含む炎症性腸疾患、腎炎、肝炎、中枢神経系の炎症性疾患、心臓血管性疾患、動脈硬化症、糖尿病、種々の悪性腫瘍、移植臓器の損傷予防、腫瘍増殖または転移阻止などがあげられる。

本発明の化合物は、全身的または局所的に、経口、静脈内注射、皮下注射、直腸内投与などの方法で投与されるが、中でも経口投与が望ましい。また剤形は投

与経路に応じて便宜選択することができ、例えば、錠剤、トローチ剤、舌下錠、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、液剤、乳剤、シロップ剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、注射剤、座剤などがあげられる。またこれらの製剤は、賦形剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、安定化剤、溶解補助剤などを配合し製造することができる。

本発明の化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、症状などの条件によって適宜決定すればよく、例えば、成人の患者に対して経口投与する場合、有効成分である本化合物を通常1回量として、約0.1～100mg/kg、好ましくは1～30mg/kgの範囲であればよく、1日1～3回投与するのが好ましい。

#### 実施例

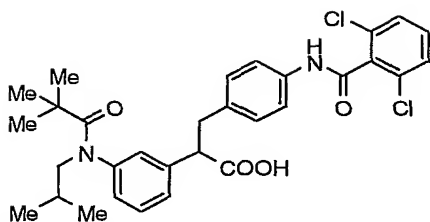
以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

なお、以下の実施例において測定した<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは、テトラメチルシラン(TMS)を内部標準とし、JNM-EX270型スペクトルメーター(270MHz、日本電子(株)製)で測定し、 $\delta$ 値はppmで示した。結合定数(J)はHzで示し、解裂様式は、s = singlet、d = doublet、t = triplet、q = quartet、m = multiplet、br = broadと略した。低分解能質量スペクトル(FABMS)測定には日本電子(株)製JMS-HX-110A型を使用した。低分解能質量スペクトル(ESIMS)測定にはThermo Quese製LCQ-DECA型を使用した。

また、以下の一般式および表において、Meはメチル基、Etはエチル基、Fmocは9-フルオレニルメトキシカルボニル基、Resは固相担体樹脂を表す。

〔例1〕 3-[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-{3-[(2,2-ジメチルプロピオニル)イソブチルアミノ]フェニル}プロ

## ピオン酸の製造



3-ニトロフェニル酢酸 (9.78 g、54 mmol) をエタノール (110 mL) に溶解し、濃硫酸 (1 mL) を加え3時間加熱還流した。溶媒を真空で除去し、酢酸エチル (300 mL) に溶解した。水と飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、3-ニトロフェニル酢酸エチルエステル (収量11 g、収率97%) をシロップとして得た。

3-ニトロフェニル酢酸エチルエステル (5.0 g、24 mmol) と10質量%パラジウム炭素 (150 mg) をメタノール (80 mL) に溶解し、水素雰囲気下 (1 kg/cm<sup>2</sup>) 14時間攪拌した。セライトでパラジウム炭素をろ過した後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル (容積比) = 7 : 3) で精製することにより、3-アミノフェニル酢酸エチルエステル (収量4.0 g、収率100%) をシロップとして得た。

無水メタノール (100 mL) 中に、3-アミノフェニル酢酸エチルエステル (1.15 g、6.4 mmol)、イソブチルアルデヒド (0.58 mL、6.4 mmol) を溶解した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.39 g、16 mmol) と酢酸 (一滴) を加え14時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、水を加えた。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル (容積比) = 8 : 1 ~ 4 : 1) で精製することにより、3-(イソブチルア

ミノ) フェニル酢酸エチルエステル (収量 1.32 g、収率 87%) をシロップとして得た。

クロロホルム (25 mL) 中に 3- (イソブチルアミノ) フェニル酢酸エチルエステル (1.32 g、5.6 mmol) を溶解し、トリエチルアミン (1.4 mL、10 mmol) を加えた。0℃でピバロイルクロリド (1.03 mL、8.4 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。1 mol/L塩酸 (20 mL) で処理した。クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル (容積比) = 4 : 1) で精製することにより、3- [(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] フェニル酢酸エチルエステル (収量 1.76 g、収率 99%) を得た。

ジイソプロピルアミン (0.65 mL、4.6 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、-78℃で 1.5 mol/L の n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (2.8 mL、4.2 mmol) を滴下し、30分間攪拌することにより、リチウムジイソプロピルアミドを調製した。3- [(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] フェニル酢酸エチルエステルのテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) をリチウムジイソプロピルアミドの溶液に -78℃に保ったまま滴下した。-78℃で1時間攪拌した後、4-ニトロベンジルブロミド (972 mg、4.5 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を滴下した。室温に昇温して、さらに1時間攪拌した。飽和塩化アンモニア水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル (容積比) = 4 : 1) で精製することにより、3- (4-ニトロフェニル) -2- {3- [(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル (収量 1.57 g、収率 99%) を得た。

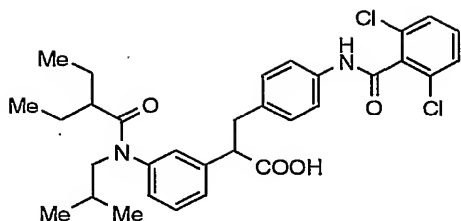
3- (4-ニトロフェニル) -2- {3- [(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル (1.55 g、3

． 4 mmol) と 10 質量%パラジウム炭素 (100 mg) とをメタノール (20 mL) に溶解し、水素雰囲気下 ( $1 \text{ kg/cm}^2$ ) で 14 時間攪拌した。セライトでパラジウム炭素をろ過した後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をクロロホルム (30 mL) で溶解した。トリエチルアミン (1.5 mL、10.5 mmol) を加え、0℃にて 2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド (1.08 mL、7.5 mmol) を加え、15 時間攪拌した。1 mol/L の塩酸 (15 mL) で処理した。クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル (容積比) = 2 : 1) で精製することにより、3-[4-(2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ) フェニル]-2-{3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル (収量 1.7 g、収率 83%) を固体として得た。

3-[4-(2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ) フェニル]-2-{3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル (1.7 g、2.8 mmol) をメタノール (15 mL) とテトラヒドロフラン (15 mL) の混合溶媒に溶解し、2 mol/L の水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL、30 mmol) を加えた。減圧下で溶媒を留去し、残渣に水を加え溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。分離した水層に 1 mol/L の塩酸を pH が 4 以下になるまで加えた。酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去することにより、3-[4-(2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ) フェニル]-2-{3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] フェニル} プロピオン酸 (収量 1.6 g、収率 99%) を淡黄色の固体として得た。

物性値を以下の表 1 に示す。

〔例 2〕 3-[4-(2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ) フェニル]-2-{3-[(2-エチルブチリル) イソブチルアミノ] フェニル} プロピオン酸の製造



クロロホルム（80 mL）中に2-（3-アミノフェニル）-3-（4-ニトロフェニル）プロピオン酸エチルエステル（6.79, 21.6 mmol）を溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル（7.2 g、33 mmol）と4-ジメチルアミノピリジン（10 mg）を加え60℃で8時間攪拌した。0.5 mol/Lの塩酸（80 mL）で処理した。クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル（容積比）=4：1）で精製することにより、2-（3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル）-3-（4-ニトロフェニル）プロピオン酸エチルエステル（収量6.05 g、収率68%）を淡黄色のシロップとして得た。

2-（3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル）-3-（4-ニトロフェニル）プロピオン酸エチルエステル（5.05 g、12.2 mmol）と10質量%パラジウム炭素（150 mg）をメタノール（60 mL）に溶解し、水素雰囲気下（3 kg/cm<sup>2</sup>）で3時間攪拌した。セライトでパラジウム炭素をろ過した後、減圧濃縮、減圧下で溶媒を留去し、クロロホルム（60 mL）とトリエチルアミン（4.2 mL、30 mmol）を加えた。2,6-ジクロロベンゾイルクロリド（2.87 mL、20 mmol）を加え、2時間攪拌した。0.5 mol/L塩酸（50 mL）で処理した。クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル（容積比）=2：1～3：2）で精製することにより、微量の溶媒を含む2-（3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル）-3-（4-ニトロフェニル）プロピオン酸エチルエステル（収量0.5 g、収率10%）を得た。



ル) - 3 - [4 - (2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ) フェニル] プロピオン酸エチルエステル (収量 7.02 g、収率 103%) を白色の固体として得た。

2 - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) - 3 - [4 - (2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ) フェニル] プロピオン酸エチルエステル (1.50 g、27 mmol) を酢酸エチル (14 mL) に溶解した。4 mol/L の塩化水素酢酸エチル溶液 (14 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残渣に pH が 7 以上になるまで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去することにより、2 - (3-アミノフェニル) - 3 - [4 - (2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ) フェニル] プロピオン酸エチルエステル (収量 1.23 g、収率 100%) を白色の固体として得た。

無水メタノール (20 mL) 中に 2 - (3-アミノフェニル) - 3 - [4 - (2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ) フェニル] プロピオン酸エチルエステル (1.64 g、3.6 mmol)、イソブチルアルデヒド (0.363 mL、4.0 mmol) を溶解した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.29 g、10.8 mmol) と酢酸 (一滴) を加え 14 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、水を加えた。酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル (容積比) = 3 : 1) で精製することにより、3 - [4 - (2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ) フェニル] - 2 - [(3-イソブチルアミノ) フェニル] プロピオン酸エチルエステル (収量 697 mg、収率 38%) を白色の固体として得た。

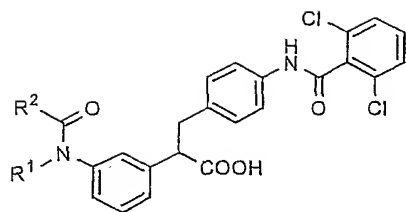
クロロホルム (2 mL) 中に、3 - [4 - (2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ) フェニル] - 2 - [(3-イソブチルアミノ) フェニル] プロピオン酸エチルエステル (51 mg、0.1 mmol) を溶解し、トリエチルアミン (0.042 mL、0.3 mmol) を加えた。0°C で 2-エチルブチリルクロリド (0.028 mL、0.2 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。1 mol/L

の塩酸（20 mL）で処理した。クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル（容積比）＝3：2）で精製することにより、微量の溶媒を含む3-[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-{3-[(2-エチルブチリル)イソブチルアミノ]フェニル}プロピオン酸エチルエステル（収量64 mg、収率105%）を白色の結晶として得た。

3-[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-{3-[(2-エチルブチリル)イソブチルアミノ]フェニル}プロピオン酸エチルエステル（64 mg、0.1 mmol）をメタノール（2 mL）とテトラヒドロフラン（2 mL）の混合溶媒に溶解し、2 mmol/Lの水酸化ナトリウム水溶液（2 mL、4 mmol）を加えた。減圧下で溶媒を留去し、残渣に水を加え溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。分離した水層に1 mmol/Lの塩酸をpHが4以下になるまで加えた。酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去することにより、3-[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-{3-[(2-エチルブチリル)イソブチルアミノ]フェニル}プロピオン酸（収量47 mg、収率77%）を白色の固体として得た。

例2と同様にして、以下の表1および表2に示す例3～29の化合物を製造した。物性値を以下の表1および2に示す。

表1



例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NMR, MS
1			<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.85(3H, d, J = 1.0 Hz), 0.87(3H, d, J = 1.0 Hz), 1.73(1H, m), 3.02(1H, dd, J = 6.9, 13.9 Hz), 3.36-3.46(3H, m), 3.87(1H, t, J = 7.8 Hz), 7.08-7.18(4H, m), 7.22-7.31(3H, m), 7.35(2H, d, J = 5.0 Hz), 7.55(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.96(1H, s). FABMS: 569 (M+H) <sup>+</sup> .
2			<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.61-0.80(6H, m), 0.86(3H, d, J = 2.0 Hz), 0.89(3H, d, J = 2.0 Hz), 1.18-1.36(2H, m), 1.43-1.60(2H, m), 1.68(1H, m), 1.97(1H, m), 3.02(1H, dd, J = 6.8, 13.7 Hz), 3.41(1H, dd, J = 8.9, 13.9 Hz), 3.47-3.58(2H, m), 3.86(1H, t, J = 7.8 Hz), 7.02-7.15(4H, m), 7.20-7.31(3H, m), 7.38(2H, d, J = 5.3 Hz), 7.56(2H, d, J = 8.6 Hz), 8.06(1H, s). FABMS: 583 (M+H) <sup>+</sup> .
3			<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.84(3H, d, J = 1.6 Hz), 0.86(3H, d, J = 1.7 Hz), 1.66(1H, m), 1.71(3H, s), 3.02(1H, dd, J = 6.9, 13.5 Hz), 3.41(1H, dd, J = 8.6, 13.9 Hz), 3.48(2H, d, J = 7.6 Hz), 3.87(1H, dd, J = 7.3, 7.9 Hz), 7.02-7.16(4H, m), 7.17-7.43(5H, m), 7.53(2H, d, J = 8.2 Hz), 8.07(1H, s). FABMS: 527 (M+H) <sup>+</sup> .
4			<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.84(3H, d, J = 1.6 Hz), 0.86(3H, d, J = 1.7 Hz), 1.67(1H, m), 1.92(2H, q, J = 7.5 Hz), 3.02(1H, dd, J = 6.9, 13.9 Hz), 3.34-3.52(3H, m), 3.87(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.02-7.14(4H, m), 7.19-7.30(3H, m), 7.37(2H, d, J = 4.6 Hz), 7.55(2H, d, J = 8.2 Hz), 8.04(1H, s). FABMS: 541 (M+H) <sup>+</sup> .
5			<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.80-1.00(12H, m), 1.68(1H, m), 2.29(1H, m), 3.03(1H, dd, J = 7.1, 13.7 Hz), 3.36-3.51(3H, m), 3.87(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.03-7.14(4H, m), 7.22-7.30(3H, m), 7.38(2H, d, J = 4.4 Hz), 7.55(2H, d, J = 8.2 Hz), 8.01(1H, s). FABMS: 555 (M+H) <sup>+</sup> .

表1の続き

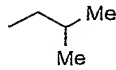

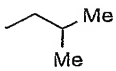

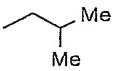
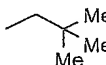
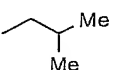
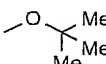
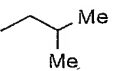

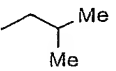
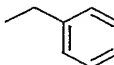
例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NMR, MS
6			<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.46-0.61(2H, m), 0.77-0.98(8H, m), 1.17(1H, m), 1.69(1H, m), 3.03(1H, dd, J = 6.9, 13.5 Hz), 3.35-3.58(3H, m), 3.87(1H, t, J = 7.8 Hz), 7.08-7.43(9H, m), 7.54(2H, d, J = 8.2 Hz), 8.00(1H, s). FABMS: 553 (M+H) <sup>+</sup> .
7			<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.76-0.97(7H, m), 1.09(1H, m), 1.34-1.76(8H, m), 2.03(1H, m), 3.02(1H, dd, J = 6.3, 13.5 Hz), 3.34-3.53(3H, m), 3.89(1H, t, J = 7.4 Hz), 7.02-7.41(9H, m), 7.57(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.97(1H, s). FABMS: 595 (M+H) <sup>+</sup> .
8			<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.87(6H, d, J = 11.2 Hz), 0.89(9H, s), 1.65-1.70(1H, m), 1.91(2H, s), 2.98-3.05(1H, m), 3.36-3.50(3H, m), 3.87(1H, t, J = 7.3 Hz), 7.02-7.39(7H, m), 7.13(2H, d, J = 7.9 Hz), 7.56(2H, d, J = 7.9 Hz), 8.08(1H, s). FABMS: 583 (M+H) <sup>+</sup> .
9			<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.83(3H, d, J = 1.3 Hz), 0.86(3H, d, J = 1.3 Hz), 1.38(9H, s), 1.71(1H, m), 2.98(1H, dd, J = 5.3, 13.5 Hz), 3.39(1H, m), 3.44(2H, d, J = 7.3 Hz), 3.80(1H, dd, J = 5.4, 9.7 Hz), 7.06-7.32(9H, m), 7.56(2H, d, J = 8.3 Hz), 8.03(1H, s). FABMS: 585 (M+H) <sup>+</sup> .
10			<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.84-0.91(6H, m), 1.49(3H, br s), 1.69-1.75(1H, m), 2.99-3.07(1H, m), 3.29-3.49(2H, m), 3.59-3.71(1H, m), 3.88(1H, m), 4.04-4.07(1H, m), 7.10-7.26(7H, m), 7.42 (2H, br s), 7.55(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.95(1H, s). FABMS: 575 (M+H) <sup>+</sup> .
11			<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.82(3H, d, J = 2.6 Hz), 0.85(3H, d, J = 2.6 Hz), 1.66(1H, m), 2.94(1H, dd, J = 6.6, 13.5 Hz), 3.25-3.41(3H, m), 3.49(2H, d, J = 7.6 Hz), 3.79(1H, m), 6.88-7.00(4H, m), 7.05-7.41(10H, m), 7.50(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.74(1H, br s). FABMS: 603 (M+H) <sup>+</sup> .

表1の続き

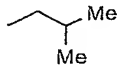
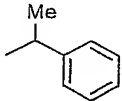
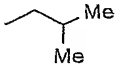
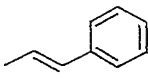
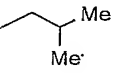

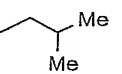
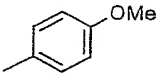
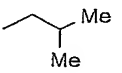
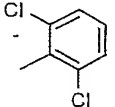
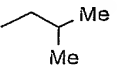

例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NMR, MS
12			<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.76-0.88(6H, m), 1.25-1.33(3H, m), 1.62-1.65(1H, m), 2.91(1H, m), 3.40-3.49(4H, m), 3.74(1H, m), 6.90(2H, d, J = 6.6 Hz), 7.11-7.37(12H, m), 7.53-7.58(2H, m), 7.97(1H, s). FABMS: 617 (M+H) <sup>+</sup> .
13			<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.88(6H, d, J = 6.6 Hz), 1.76(1H, m), 3.02(1H, dd, J = 6.8, 13.7 Hz), 3.41(1H, dd, J = 8.4, 13.7 Hz), 3.57-3.72(2H, m), 3.88(1H, t, J = 7.6 Hz), 6.22(1H, d, J = 15.5 Hz), 7.06-7.30(12H, m), 7.34-7.43(2H, m), 7.48(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.63(1H, d, J = 15.5 Hz), 7.83(1H, br s). FABMS: 615 (M+H) <sup>+</sup> .
14			<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.92(3H, d, J = 1.0 Hz), 0.94(3H, d, J = 1.0 Hz), 1.89(1H, m), 2.71(1H, dd, J = 6.3, 13.9 Hz), 3.18(1H, dd, J = 9.2, 13.5 Hz), 3.67(1H, dd, J = 6.4, 8.7 Hz), 3.76(2H, d, J = 7.6 Hz), 6.91-7.30(14H, m), 7.53(2H, d, J = 8.6 Hz), 8.07(1H, s). FABMS: 589 (M+H) <sup>+</sup> .
15			<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.96(6H, d, J = 6.6 Hz), 1.84(1H, m), 2.66(1H, dd, J = 5.8, 13.7 Hz), 3.17(1H, dd, J = 9.7, 13.5 Hz), 3.54-3.68(4H, m), 3.76(2H, d, J = 7.6 Hz), 6.55(1H, d, J = 8.3 Hz), 6.71(1H, t, J = 7.3 Hz), 6.94-7.30(11H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.99(1H, s). FABMS: 619 (M+H) <sup>+</sup> .
16			<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.92(6H, d, J = 6.6 Hz), 1.65(1H, m), 2.68(1H, dd, J = 8.3, 13.9 Hz), 3.11(1H, dd, J = 7.4, 13.7 Hz), 3.58-3.83(3H, m), 6.95(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.06(1H, d, J = 7.3 Hz), 7.12-7.37(6H, m), 7.42-7.63(5H, m), 10.63(1H, s), 12.38(1H, br s). FABMS: 657 (M+H) <sup>+</sup> .
17			<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.90(3H, d, J = 1.3 Hz), 0.93(3H, d, J = 1.0 Hz), 1.83(1H, m), 2.99(1H, dd, J = 6.9, 13.9 Hz), 3.37(1H, dd, J = 8.4, 13.7 Hz), 3.66(2H, d, J = 7.3 Hz), 3.87(1H, t, J = 7.6 Hz), 5.62(1H, d, J = 3.3 Hz), 6.11(1H, dd, J = 1.7, 3.6 Hz), 7.04-7.30(8H, m), 7.36(2H, d, J = 5.0 Hz), 7.40(2H, d, J = 8.2 Hz), 8.04(1H, s). FABMS: 579 (M+H) <sup>+</sup> .

表1の続き

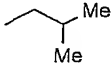

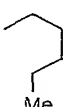



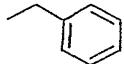

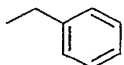
例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NMR, MS
18			<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.93(6H, d, J = 6.6 Hz), 1.87(1H, m), 2.98(1H, dd, J = 6.9, 13.9 Hz), 3.36(1H, dd, J = 8.6, 13.9 Hz), 3.68(2H, d, J = 7.3 Hz), 3.87(1H, t, J = 7.8 Hz), 6.64(1H, d, J = 3.6 Hz), 6.70(1H, m), 7.07-7.30(8H, m), 7.37(2H, d, J = 5.0 Hz), 7.54(2H, d, J = 8.2 Hz), 8.01(1H, s). FABMS: 595 (M+H) <sup>+</sup> .
19			<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.84(3H, t, J = 6.8 Hz), 0.92(9H, s), 1.13-1.32(4H, m), 1.40-1.56(2H, m), 3.02(1H, dd, J = 6.9, 13.9 Hz), 3.42(1H, dd, J = 8.4, 13.7 Hz), 3.52(2H, dd, J = 5.9, 8.9 Hz), 3.87(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.05-7.20(4H, m), 7.22-7.38(5H, m), 7.54(2H, d, J = 8.2 Hz), 7.80(1H, s). FABMS: 583 (M+H) <sup>+</sup> .
20			<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.95(9H, s), 2.85(1H, dd, J = 6.6, 13.9 Hz), 3.27(1H, dd, J = 8.7, 13.7 Hz), 3.74(1H, dd, J = 6.8, 8.7 Hz), 4.72(1H, d, J = 14.2 Hz), 4.82(1H, d, J = 14.2 Hz), 6.86-6.95(2H, m), 7.03-7.12(4H, m), 7.17-7.29(8H, m), 7.53(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.91(1H, s). FABMS: 603 (M+H) <sup>+</sup> .
21	—Me		FABMS: 561 (M+H) <sup>+</sup> .
22	—H		<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.02(1H, dd, J = 6.6, 13.9 Hz), 3.38(1H, dd, J = 8.6, 13.9 Hz), 3.82(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.07-7.32(7H, m), 7.38-7.59(6H, m), 7.74(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.88(2H, d, J = 6.9 Hz), 8.58(1H, s), 8.80(1H, s). FABMS: 533 (M+H) <sup>+</sup> .
23	—H		<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.98(1H, dd, J = 6.8, 13.7 Hz), 3.35(1H, dd, J = 8.6, 13.9 Hz), 3.67(2H, s), 3.76(1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.04-7.39(13H, m), 7.49-7.51(3H, m), 8.24(1H, s), 9.07(1H, s). FABMS: 547 (M+H) <sup>+</sup> .

表1の続き

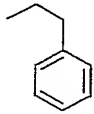

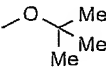
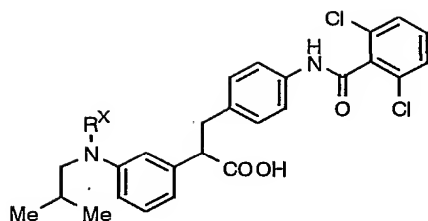
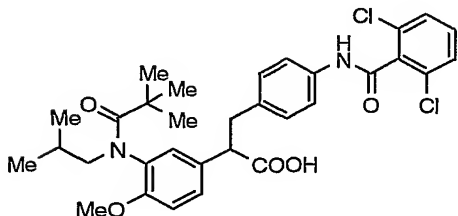
例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NMR, MS
24	—H		<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.63(2H, t, J = 7.8 Hz), 2.94-3.07(3H, m), 3.36(1H, dd, J = 8.4, 13.7 Hz), 3.77(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.05-7.36(13H, m), 7.54(2H, d, J = 8.2 Hz), 7.61(1H, d, J = 8.3 Hz), 8.42(1H, s), 9.13(1H, s). FABMS: 561 (M+H) <sup>+</sup> .
25	—H		<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.13-1.38(4H, m), 1.39-1.95(6H, m), 2.23(1H, m), 3.00(1H, dd, J = 6.8, 13.7 Hz), 3.37(1H, dd, J = 8.9, 13.9 Hz), 3.79(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.03-7.37(7H, m), 7.42(1H, s), 7.54(2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.99(1H, s), 8.98(1H, s). FABMS: 539 (M+H) <sup>+</sup> .
26	—H		<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.48(9H, s), 2.94(1H, dd, J = 5.3, 13.9 Hz), 3.36(1H, dd, J = 9.9, 13.9 Hz), 3.77(1H, dd, J = 5.3, 9.9 Hz), 7.00(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.12-7.35(8H, m), 7.51(2H, d, J = 8.3 Hz), 8.06(1H, m). FABMS: 529 (M+H) <sup>+</sup> .

表2



実施例	R <sup>X</sup>	NMR, MS
27	H—	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.97(6H, d, J = 6.6 Hz), 1.86(1H, m), 2.85-3.00(3H, m), 3.38(1H, dd, J = 10.6, 13.5 Hz), 3.72(1H, dd, J = 4.6, 10.2 Hz), 6.51(1H, d, J = 7.9 Hz), 6.59(1H, s), 6.68(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.07-7.19(6H, m), 7.56(2H, d, J = 8.3 Hz), 8.00(1H, s). FABMS: 485 (M+H) <sup>+</sup> .
28		<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.92(6H, d, J = 5.9 Hz), 1.68(3H, s), 2.03(1H, m), 2.96(1H, dd, J = 5.0, 13.5 Hz), 3.10(2H, d, J = 7.3 Hz), 3.38(1H, dd, J = 10.2, 13.5 Hz), 3.72(1H, dd, J = 5.1, 10.1 Hz), 3.81(2H, s), 4.67(1H, s), 4.79(1H, s), 6.46-6.59(2H, m), 6.63(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.07-7.30(6H, m), 7.55(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.94(1H, s). FABMS: 539 (M+H) <sup>+</sup> .
29		<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.87(3H, d, J = 5.3 Hz), 0.90(3H, d, J = 5.3 Hz), 1.54(1H, m), 2.92(1H, dd, J = 5.6, 13.9 Hz), 3.22-3.37(3H, m), 3.79(1H, dd, J = 5.6, 9.9 Hz), 7.01-7.05(2H, m), 7.12-7.42(9H, m), 7.49(1H, m), 7.55(2H, d, J = 8.6 Hz), 8.00(1H, s). FABMS: 693 (M+H) <sup>+</sup> .

〔例 38〕 3-〔4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)フェニル〕-2-  
 -{3-[(2,2-ジメチルプロピオニル)イソブチルアミノ]-4-メトキシ  
 フェニル} プロピオン酸の製造





4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル酢酸エチルエステル (28.2 g、125 mmol) をアセトン (700 mL) に溶解し、炭酸カリウム (86.53 g、626 mmol) の存在下、ヨウ化メチル (23.39 mL、376 mmol) を加え3時間加熱還流した。固形物をろ過した後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで溶解した。食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル (容積比) = 3 : 1) で精製することにより、4-メトキシ-3-ニトロフェニル酢酸エチルエステル (収量29.60 g、収率99%) を得た。

4-メトキシ-3-ニトロフェニル酢酸エチルエステル (8.40 g、35 mmol) と10質量%パラジウム炭素 (800 mg) とをメタノール (130 mL) に溶解し、水素雰囲気下 ( $3 \text{ kg/cm}^2$ ) 5時間攪拌した。セライトでパラジウム炭素をろ過した後、減圧濃縮、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル (容積比) = 2 : 1) で精製することにより、3-アミノ-4-メトキシフェニル酢酸エチルエステル (収量6.12 g、収率83%) を黄色シロップとして得た。

3-アミノ-4-メトキシフェニル酢酸エチルエステル (6.06 g、29 mmol) をトルエン (200 mL) に溶解し、ベンズアルデヒド (2.94 mL、29 mmol) を加え130°Cで14時間加熱還流した。室温に戻した後、減圧下で溶媒を留去した。テトラヒドロフラン (200 mL) に溶解し、-78°Cに保ったまま2 mol/Lのリチウムジイソプロピルアミド (ヘプタン、テトラヒドロフラン、エチルベンゼン溶液、15.9 mL、32 mmol) を滴下した。-20°Cに昇温し、10分間攪拌した後、再び-78°Cに保ちながら、4-ニトロベンジルブロミド (6.88 g、32 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (80 mL) を滴下した。室温に昇温し、2-[3-(ベンジリデンアミノ)-4-メトキシフェニル]-3-(4-ニトロフェニル) プロピオン酸エチルエステルが反応溶液中で生成した。1 mol/Lの塩酸 (150 mL) で処理し、分離した水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をpHが7以上になるまで加え、酢

酸エチルで抽出する一連の操作を3回繰り返した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル（容積比）＝2：1）で精製することにより、2-（3-アミノ-4-メトキシフェニル）-3-（4-ニトロフェニル）プロピオン酸エチルエステル（収量5.63 g、収率56%）を橙色のシロップとして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  値: 1.14(3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.07(1H, dd,  $J = 7.1$ , 13.7 Hz), 3.42(1H, dd,  $J = 8.4$ , 13.7 Hz), 3.68(1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 3.72-3.93(2H, m), 3.83(3H, s), 3.96-4.17(2H, m), 6.58(1H, dd,  $J = 2.0$ , 8.3 Hz), 6.64-6.72(2H, m), 7.27(2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.09(2H, d,  $J = 8.6$  Hz).

FABMS: 345 (M+H) $^+$ .

無水メタノール（100 mL）中に2-（3-アミノ-4-メトキシフェニル）-3-（4-ニトロフェニル）プロピオン酸エチルエステル（3.57 g、10.4 mmol）、イソブチルアルデヒド（1.41 mL、15.5 mmol）を溶解した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（6.59 g、31 mmol）と酢酸（一滴）を加え14時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、水を加えた。酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル（容積比）＝6：1～3：1）で精製することにより、2-[(3-イソブチルアミノ)-4-メトキシフェニル]-3-（4-ニトロフェニル）プロピオン酸エチルエステル（収量3.17 g、収率76%）を橙色のシロップとして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  値: 0.97(3H, d,  $J = 1.6$  Hz), 0.99(3H, d,  $J = 1.6$  Hz), 1.15(3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.86(1H, m), 2.91(2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 3.10(1H, dd,  $J = 7.1$ , 13.7 Hz), 3.45(1H, dd,  $J = 8.4$ , 13.7 Hz), 3.71(1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 3.82(3H, s), 3.95-4.18(2H, m), 4.29(1H, br s), 6.43-6.53(2H, m), 6.65(1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.28(2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.09(2H, d,  $J = 8.6$  Hz).

FABMS: 401 (M+H)<sup>+</sup>.

クロロホルム (5 mL) 中に 2-[(3-イソブチルアミノ)-4-メトキシフェニル]-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸エチルエステル (328 mg、0.82 mmol) を溶解し、トリエチルアミン (0.418 mL、3 mmol) を加えた。0℃でピバロイルクロリド (0.246 mL、2 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。1 mol/Lの塩酸 (20 mL) で処理した。クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル (容積比) = 3 : 1) で精製することにより、微量の溶媒を含む 2-{3-[(2,2-ジメチルプロピオニル)イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸エチルエステル (収量 399 mg、収率 101%) を淡黄色の結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 0.71-1.06(15H, m), 1.15(3H, t, J = 7.1 Hz), 1.45-1.80(1H, m), 2.50-2.75(1H, m), 3.05-3.22(1H, m), 3.73-3.88(1H, m), 3.80(3H, s), 3.94-4.17(3H, m), 6.84(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.08(1H, br s), 7.16-7.34(3H, m), 8.09(2H, d, J = 8.6 Hz).

FABMS: 485 (M+H)<sup>+</sup>.

2-{3-[(2,2-ジメチルプロピオニル)イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸エチルエステル (4.86 g、10 mmol) と 10 質量%パラジウム炭素 (450 mg) をメタノール (25 mL) と酢酸エチル (25 mL) の混合溶媒に溶解し、水素雰囲気下 (3 kg/cm<sup>2</sup>) で3時間攪拌した。セライトでパラジウム炭素をろ過した後、減圧濃縮、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル (容積比) = 2 : 1) で精製することにより、3-(4-アミノフェニル)-2-{3-[(2,2-ジメチルプロピオニル)イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル}プロピオン酸エチルエステル (収量 4.35 g、収率 95%) をシロップとして得た。

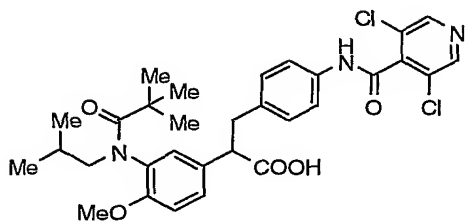
クロロホルム（40 mL）中に、3-（4-アミノフェニル）-2-〔3-〔（2, 2-ジメチルプロピオニル）イソブチルアミノ〕-4-メトキシフェニル〕プロピオン酸エチルエステル（3.26 g、7.18 mmol）を溶解し、ピリジン（0.81 mL、10 mmol）を加えた。2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド（1.33 mL、9.3 mmol）を加え、2時間攪拌した。1 mol/Lの塩酸（15 mL）で処理した。クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル（容積比）= 10 : 1）で精製した。さらに、クロロホルム（50 mL）と酢酸エチル（50 mL）の混合溶媒に溶解し、ヘキサンを加え、結晶化させ、ろ過した。真空で乾燥し、3-〔4-（2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ）フェニル〕-2-〔3-〔（2, 2-ジメチルプロピオニル）イソブチルアミノ〕-4-メトキシフェニル〕プロピオン酸エチルエステル（収量3.2 g、収率71%）を白色の固体として得た。

3-〔4-（2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ）フェニル〕-2-〔3-〔（2, 2-ジメチルプロピオニル）イソブチルアミノ〕-4-メトキシフェニル〕プロピオン酸エチルエステル（415 mg、0.66 mmol）をメタノール（6 mL）とテトラヒドロフラン（6 mL）の混合溶媒に溶解し、2 mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液（6 mL、12 mmol）を加えた。減圧下で溶媒を留去し、残渣に水を加え溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。分離した水層に1 mol/Lの塩酸をpHが4以下になるまで加えた。酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去することにより、3-〔4-（2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ）フェニル〕-2-〔3-〔（2, 2-ジメチルプロピオニル）イソブチルアミノ〕-4-メトキシフェニル〕プロピオン酸（収量360 mg、収率91%）を淡黄色の固体として得た。

物性値を以下の表3に示す。

〔例39〕3-〔4-（3, 5-ジクロロピリジン-4-カルボニルアミノ）フェニル〕-2-〔3-〔（2, 2-ジメチルプロピオニル）イソブチルアミノ〕

－４－メトキシフェニル} プロピオン酸の製造



テトラヒドロフラン（２００ｍＬ）中にジイソプロピルアミン（３１ｍＬ、２２１ｍｍｏｌ）を加え、－７８℃で１．６ｍｏｌ／Ｌのｎ－ブチルリチウムヘキサン溶液（１２８ｍＬ、２０５ｍｍｏｌ）を滴下した。１５分間攪拌し、－７８℃に保ったまま、３，５－ジクロロピリジン（２５．１ｇ、１７０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液（２００ｍＬ）を滴下し、さらに１時間攪拌した。ドライアイスを加え、徐々に室温に昇温し、１５時間攪拌した。水（１Ｌ）で処理し、１ｍｏｌ／Ｌの水酸化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）を加え、エーテルで洗浄した。水層を６ｍｏｌ／Ｌの塩酸で酸性とし、生じた沈殿をろ過した。さらに、ろ液を酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣とろ過した沈殿を合わせエタノールで再結晶することにより３，５－ジクロロピリジン－４－カルボン酸（収量２３ｇ、収率７０％）を黄色結晶として得た。

１，２－ジクロロエタン（３０ｍＬ）中で、３，５－ジクロロピリジン－４－カルボン酸（３８４ｍｇ、２ｍｍｏｌ）のスラリーにし、塩化チオニル（０．４４ｍＬ、５ｍｍｏｌ）を加え、さらにジメチルホルムアミド（０．３ｍＬ）を加えて、１時間加熱還流した。減圧下で溶媒を留去し、３，５－ジクロロピリジン－４－カルボニルクロリドを粗生成物として得た。１，２－ジクロロエタン（３０ｍＬ）中に、例３８で得られた３－（４－アミノフェニル）－２－〔３－〔（２，２－ジメチルプロピオニル）イソブチルアミノ〕－４－メトキシフェニル}プロピオン酸エチルエステル（２．０４ｇ、４．５ｍｍｏｌ）を溶解し、ピリジン（０．５７ｍＬ、７ｍｍｏｌ）を加えた。上記で得た３，５－ジクロロピリジ

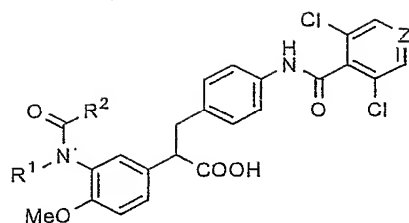
ン-4-カルボニルクロリドの1, 2-ジクロロエタン溶液(10 mL)を加え、1時間攪拌した。水(15 mL)で処理した。クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル(容積比)=3:2)で精製することにより、3-[4-(3, 5-ジクロロピリジン-4-カルボニルアミノ)フェニル]-2-{3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル)イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル}プロピオン酸エチルエステル(収量2.77 g、収率98%)を得た。

3-[4-(3, 5-ジクロロピリジン-4-カルボニルアミノ)フェニル]-2-{3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル)イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル}プロピオン酸エチルエステル(400 mg、0.64 mmol)をメタノール(5 mL)とテトラヒドロフラン(5 mL)の混合溶媒に溶解し、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(5 mL、10 mmol)を加えた。減圧下で溶媒を留去し、残渣に水を加え溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。分離した水層に1 mol/Lの塩酸をpHが5~7になるまで加えた。酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去することにより、3-[4-(3, 5-ジクロロピリジン-4-カルボニルアミノ)フェニル]-2-{3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル)イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル}プロピオン酸(収量353 mg、収率92%)を白色の固体として得た。

物性値を以下の表3に示す。

例38、39と同様にして例30~37、40~91の化合物を製造した。物性値を以下の表3~8に示す。

表3



例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	NMR, MS
30		—Me	CH	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.75-0.89(6H, m), 1.39-1.55(1H, m), 1.47&1.63(3H, s), 2.90-3.10(2H, m), 3.20-3.28(1H, m), 3.49-3.62(1H, m), 3.78(3H, s), 3.72-3.88(1H, m), 7.02-7.12(4H, m), 7.26-7.31(1H, m), 7.45-7.59(5H, m), 10.61(1H, d, J = 4.0 Hz), 12.41(1H, br s). FABMS: 557 (M+H) <sup>+</sup> .
31		—Me	N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.74-0.88(6H, m), 1.34-1.57(1H, m), 1.47&1.62(3H, s), 2.89-3.10(2H, m), 3.20-3.28(1H, m), 3.52-3.61(1H, m), 3.78(3H, s), 3.72-3.89(1H, m), 7.00-7.14(4H, m), 7.25-7.32(1H, m), 7.44-7.49(2H, m), 8.79(2H, s), 10.81(1H, d, J = 3.6 Hz), 12.41(1H, br s). FABMS: 558 (M+H) <sup>+</sup> .
32		—Et	CH	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.75-0.89(9H, m), 1.39-1.96(3H, m), 2.87-3.05(2H, m), 3.19-3.27(1H, m), 3.57-3.65(1H, m), 3.77(3H, s), 3.83-3.89(1H, m), 7.00-7.12(4H, m), 7.25-7.33(1H, m), 7.45-7.58(5H, m), 10.62(1H, d, J = 2.0 Hz), 12.39(1H, br s). FABMS: 571 (M+H) <sup>+</sup> .
33		—Et	N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.74-0.89(9H, m), 1.36-1.99(3H, m), 2.86-3.05(2H, m), 3.20-3.28(1H, m), 3.57-3.65(1H, m), 3.77(3H, s), 3.83-3.90(1H, m), 7.00-7.14(4H, m), 7.26-7.33(1H, m), 7.45-7.50(2H, m), 8.79(2H, s), 10.80(1H, s), 12.31(1H, br s). FABMS: 572 (M+H) <sup>+</sup> .
34			CH	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.74-0.81(12H, m), 1.41-1.60(1H, m), 2.01-2.25(1H, m), 2.82-3.01(2H, m), 3.19-3.30(1H, m), 3.58-3.70(1H, m), 3.77(3H, s), 3.82-3.91(1H, m), 7.00-7.12(4H, m), 7.25-7.34(1H, m), 7.45-7.58(5H, m), 10.61(1H, s), 12.40(1H, br s). FABMS: 585 (M+H) <sup>+</sup> .

表3の続き

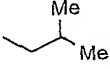
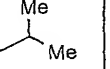
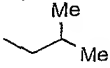

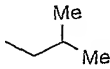

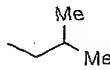
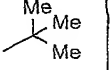
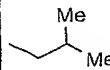
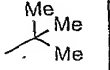
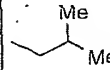
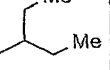
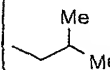
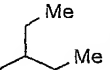
例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	NMR, MS
35			N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.74-0.91(12H, m), 1.40-1.58(1H, m), 1.96-2.25(1H, m), 2.82-3.02(2H, m), 3.21-3.28(1H, m), 3.58-3.70(1H, m), 3.77(3H, s), 3.84-3.91(1H, m), 7.00-7.14(4H, m), 7.26-7.34(1H, m), 7.45-7.50(2H, m), 8.78(2H, s), 10.80(1H, s), 12.40(1H, br s). FABMS: 586 (M+H) <sup>+</sup> .
36			CH	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.74-0.85(6H, m), 1.37-1.66(6H, m), 1.91-2.61(2H, m), 2.77-3.02(2H, m), 3.21-3.28(1H, m), 3.64-3.77(1H, m), 3.75(3H, s), 3.84-3.91(1H, m), 6.97-7.14(4H, m), 7.25-7.40(1H, m), 7.42-7.58(5H, m), 10.62(1H, s), 12.39(1H, br s). FABMS: 597 (M+H) <sup>+</sup> .
37			N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.74-0.85(6H, m), 1.37-1.63(6H, m), 1.91-2.64(2H, m), 2.73-3.03(2H, m), 3.21-3.29(1H, m), 3.63-3.77(1H, m), 3.75(3H, s), 3.85-3.91(1H, m), 6.96-7.07(2H, m), 7.15(2H, d, J = 7.9 Hz), 7.25-7.33(1H, m), 7.50(2H, d, J = 8.3 Hz), 8.78(2H, s), 10.82(1H, s), 12.37(1H, br s). FABMS: 598 (M+H) <sup>+</sup> .
38			CH	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.63-1.00(15H, m), 1.39-1.70(1H, m), 2.40-2.60(1H, m), 2.81-3.04(1H, m), 3.16-3.40(1H, m), 3.77(3H, s), 3.80-4.01(2H, m), 6.94-7.18(4H, m), 7.32(1H, m), 7.42-7.61(5H, m), 10.60(1H, s), 12.40(1H, s). FABMS: 599 (M+H) <sup>+</sup> .
39			N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.60-1.00(15H, m), 1.35-1.68(1H, m), 2.39-2.59(1H, m), 2.78-3.07(1H, m), 3.14-3.43(1H, m), 3.68-4.00(2H, m), 3.77(3H, s), 6.90-7.21(4H, m), 7.22-7.56(3H, m), 8.79(2H, s), 10.81(1H, s), 12.43(1H, s). FABMS: 600 (M+H) <sup>+</sup> .
40			CH	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.56-0.86(12H, m), 1.40-1.56(5H, m), 1.67-1.91(1H, m), 2.81-3.00(2H, m), 3.20-3.34(1H, m), 3.71-3.88(2H, m), 3.75(3H, s), 7.02-7.12(4H, m), 7.27-7.35(1H, m), 7.45-7.59(5H, m), 10.61(1H, s), 12.33(1H, br s). FABMS: 613 (M+H) <sup>+</sup> .
41			N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.56-0.86(12H, m), 1.03-1.60(5H, m), 1.63-1.91(1H, m), 2.80-3.01(2H, m), 3.19-3.29(1H, m), 3.71-3.89(2H, m), 3.75(3H, s), 6.91-7.15(4H, m), 7.27-7.36(1H, m), 7.45-7.51(2H, m), 8.73(2H, s), 10.81(1H, s), 12.41(1H, s). FABMS: 614 (M+H) <sup>+</sup> .



表3の続き



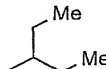

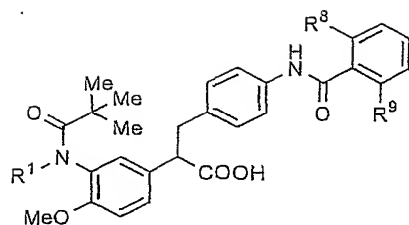
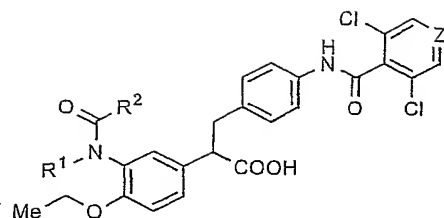
例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	NMR, MS
42	—H		CH	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.32(9H, s), 2.97-3.05(1H, m), 3.33-3.41(1H, m), 3.76-3.83(1H, m), 3.88(3H, m), 6.81(1H, d, J = 8.3 Hz), 7.17-7.20(1H, m), 7.19(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.25-7.37(4H, m), 7.56(2H, d, J = 8.3 Hz), 8.11(1H, s), 8.47(1H, s), 9.27(1H, s). FABMS: 543 (M+H) <sup>+</sup> .
43	—H		N	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.27(9H, s), 2.88-2.95(1H, m), 3.32-3.40(1H, m), 3.73-3.77(1H, m), 3.88(3H, s), 6.82(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.03-7.08(1H, m), 7.16(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.53(2H, d, J = 8.3 Hz), 8.11(1H, s), 8.41(2H, s), 8.46(1H, s), 8.69(1H, s). FABMS: 544 (M+H) <sup>+</sup> .
44	—H		CH	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.96(6H, t, J = 7.3 Hz), 1.51-1.80(4H, m), 2.06-2.15(1H, m), 2.97-3.05(1H, m), 3.32-3.41(1H, m), 3.77-3.83(1H, m), 3.88(3H, m), 6.83(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.05-7.08(1H, m), 7.20(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.25-7.42(4H, m), 7.57(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.80(1H, s), 8.47(1H, s), 9.50(1H, s). FABMS: 557 (M+H) <sup>+</sup> .
45	—H		CH	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.82(3H, d, J = 7.3 Hz), 2.57-2.59(1H, m), 2.92-3.06(1H, m), 3.29-3.42(1H, m), 3.78-3.85(1H, m), 3.90(3H, s), 6.84(1H, d, J = 8.3 Hz), 7.07-7.37(7H, m), 7.57(2H, d, J = 8.6 Hz), 8.39(1H, s), 8.91(1H, s), 9.32(1H, s). FABMS: 549 (M+H) <sup>+</sup> .

表4



例	R <sup>1</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	NMR, MS
46		—Cl	—Me	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.60-0.98(15H, m), 1.34-1.70(1H, m), 2.28(3H, s), 2.40-2.61(1H, m), 2.78-3.02(1H, m), 3.13-3.48(1H, m), 3.77(3H, s), 3.78-3.99(2H, m), 6.95-7.16(4H, m), 7.20-7.39(4H, m), 7.44-7.60(2H, m), 10.43(1H, s), 12.40(1H, s). FABMS: 579 (M+H) <sup>+</sup> .
47		—Me	—Me	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.70-1.02(15H, m), 1.50-1.79(1H, m), 2.32(6H, s), 2.55-2.73(1H, m), 2.90-3.08(1H, m), 3.32-3.46(1H, m), 3.68-3.85(1H, m), 3.80(3H, m), 3.87-4.18(1H, m), 6.86(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.02(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.05-7.35(4H, m), 7.45-7.62(3H, m). FABMS: 559 (M+H) <sup>+</sup> .
48		—F	—F	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.73-0.89(15H, m), 1.31-1.65(1H, m), 2.41-2.57(1H, m), 2.85-3.02(1H, m), 3.20-3.28(1H, m), 3.77(3H, s), 3.82-3.99(2H, m), 7.02(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.08-7.12(2H, m), 7.20-7.30(1H, m), 7.25(2H, d, J = 7.9 Hz), 7.49-7.63(3H, m), 10.67(1H, s), 12.40(1H, s). FABMS: 567 (M+H) <sup>+</sup> .
49		—OMe	—OMe	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.74-1.04(15H, m), 1.47-1.80(1H, m), 2.63(1H, m), 3.01(1H, m), 3.37(1H, dd, J = 7.1, 13.7 Hz), 3.59-3.87(1H, m), 3.79(3H, s), 3.80(6H, s), 4.02(1H, m), 6.57 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.84(1H, d, J = 8.6 Hz), 6.98-7.12(3H, m), 7.22-7.33(1H, m), 7.43-7.58(3H, m). FABMS: 591 (M+H) <sup>+</sup> .
50	—H	—OMe	—OMe	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.30(9H, s), 2.96-3.04(1H, m), 3.30-3.39(1H, m), 3.70-3.86(1H, m), 3.76(6H, s), 3.86(3H, s), 6.52(2H, d, J = 8.6 Hz), 6.79(1H, d, J = 8.3 Hz), 7.22-7.28(1H, m), 7.50(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.66(1H, s), 8.10(1H, s), 8.46(1H, s). FABMS: 535 (M+H) <sup>+</sup> .

表5



例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	NMR, MS
51		—Me	CH	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.77 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.82(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.28(3H, t, J = 6.8 Hz), 1.40-1.42(1H, m), 1.48&1.64(3H, s), 2.91-2.98(1H, m), 3.06-3.13(1H, m), 3.17-3.27(2H, m), 3.83(1H, t, J = 7.8 Hz), 4.05(2H, d, J = 5.9 Hz), 7.03-7.11(4H, m), 7.25(1H, t, J = 6.4 Hz), 7.47-7.58(5H, m), 10.62(1H, s), 12.39(1H, br s). FABMS: 571 (M+H) <sup>+</sup> .
52		—Me	N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.75-0.84(6H, m), 1.28(3H, t, J = 6.9 Hz), 1.36-1.54(1H, m), 1.48&1.63(3H, s), 2.89-3.05(1H, m), 3.08-3.17(1H, m), 3.20-3.28(2H, m), 3.84(1H, t, J = 7.3 Hz), 4.05(2H, d, J = 6.9 Hz), 7.02-7.14(4H, m), 7.26(1H, t, J = 6.3 Hz), 7.44-7.49(2H, m), 8.79(2H, s), 10.81(1H, s), 12.50(1H, br s). FABMS: 572 (M+H) <sup>+</sup> .
53		—Et	CH	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.69-0.90(9H, m), 1.24-1.29(3H, m), 1.63-1.70(2H, m), 1.08&1.35(1H, t, J = 7.1 Hz), 1.41-1.58(1H, m), 1.82-2.09(1H, m), 2.90-3.11(2H, m), 3.17-3.26(2H, m), 3.84(1H, t, J = 7.3 Hz), 4.04(2H, d, J = 6.3 Hz), 6.95-7.12(4H, m), 7.16-7.34 (2H, m), 7.45-7.59(4H, m), 10.61(1H, s), 12.44(1H, br s). FABMS: 585 (M+H) <sup>+</sup> .
54		—Et	N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.75-0.89(6H, m), 1.02-1.10(3H, m), 1.26(3H, t, J = 6.3 Hz), 1.35(1H, t, J = 6.6 Hz), 1.61-1.69(1H, m), 2.25(1H, q, J = 7.6 Hz), 2.92-3.17(2H, m), 3.19-3.22(2H, m), 3.76-3.85(1H, m), 4.03(2H, d, J = 6.6 Hz), 6.98-7.14(4H, m), 7.19-7.29(1H, m), 7.38-7.52(2H, m), 8.79(2H, s), 10.81(1H, s), 12.40(1H, br s). FABMS: 586 (M+H) <sup>+</sup> .
55			CH	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.73-0.90(12H, m), 1.26(3H, t, J = 6.6 Hz), 1.42-1.57(1H, m), 2.02-2.23(1H, m), 2.88-3.07(1H, m), 3.09-3.26(2H, m), 3.45-3.56(1H, m), 3.83(1H, br s), 4.03(2H, q, J = 6.6 Hz), 7.02-7.12(4H, m), 7.26(1H, t, J = 8.9 Hz), 7.47-7.58(5H, m), 10.61(1H, s), 12.39(1H, br s). FABMS: 599 (M+H) <sup>+</sup> .

表5の続き

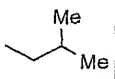
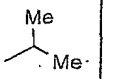
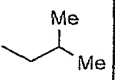
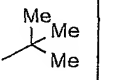
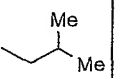
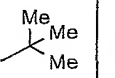
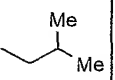
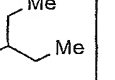
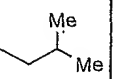
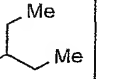
例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	NMR, MS
56			N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.72-0.89(12H, m), 1.26(3H, t, J = 6.9 Hz), 1.40-1.57(1H, m), 2.03&2.20(1H, t, J = 6.6 Hz), 2.89-3.09(1H, m), 3.11-3.25(2H, m), 3.45-3.56(1H, m), 3.82-3.89(1H, m), 4.03(2H, q, J = 6.9 Hz), 7.01-7.15(4H, m), 7.23 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.28(1H, d, J = 8.9 Hz), 7.46(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.48(1H, d, J = 8.3 Hz), 8.78(2H, s), 10.81(1H, s), 12.37(1H, br s). FABMS: 600 (M+H) <sup>+</sup> .
57			CH	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.80(3H, d, J = 6.9 Hz), 0.85(3H, s), 0.86(3H, s), 0.89(3H, d, J = 6.9 Hz), 0.97(3H, s), 1.38(3H, t, J = 6.9 Hz), 1.70-1.80(1H, m), 2.75-2.82(1H, m), 2.98-3.05(1H, m), 3.33-3.44(1H, m), 3.76-3.79(1H, m), 3.82-3.96(1H, m), 4.01(2H, t, J = 6.9 Hz), 6.83(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.08(1H, d, J = 6.3 Hz), 7.13-7.20(2H, m), 7.23(2H, d, J = 5.3 Hz), 7.28(2H, d, J = 5.3 Hz), 7.54(2H, t, J = 7.6 Hz), 7.98(1H, br s). FABMS: 613 (M+H) <sup>+</sup> .
58			N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.75(6H, s), 0.82(6H, dd, J = 6.6, 13.5 Hz), 0.90(3H, s), 1.28(3H, t, J = 6.9 Hz), 1.46-1.74(1H, m), 2.57-2.68(1H, m), 2.92-3.01(1H, m), 3.17-3.27(1H, m), 3.78-3.88(2H, m), 3.99-4.06(2H, m), 7.00(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11-7.16(2H, m), 7.25-7.31(1H, m), 7.44-7.51(2H, m), 8.78(2H, s), 10.80(1H, s), 12.40(1H, br s). FABMS: 614 (M+H) <sup>+</sup> .
59			CH	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.61(3H, t, J = 7.3 Hz), 0.70(3H, dd, J = 7.3, 14.8 Hz), 0.81(3H, dd, J = 7.4, 17.0 Hz), 0.88(3H, dd, J = 6.6, 11.2 Hz), 1.19-1.31(2H, m), 1.37(3H, t, J = 6.9 Hz), 1.43-1.71(3H, m), 1.74-1.93(1H, m), 2.92-3.04(1H, m), 3.12(1H, dd, J = 6.6, 13.4 Hz), 3.32-3.40(1H, m), 3.65-3.81(2H, m), 3.95-4.06(2H, m), 6.88(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.03-7.21(3H, m), 7.23-7.32(4H, m), 7.54(1H, d, J = 5.9 Hz), 7.57(1H, d, J = 5.9 Hz), 8.09(1H, br s). FABMS: 627 (M+H) <sup>+</sup> .
60			N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.55-0.85(12H, m), 1.08-1.16(2H, m), 1.27(3H, t, J = 6.8 Hz), 1.34-1.46(2H, m), 1.53-1.55(1H, m), 1.70&1.88(1H, br s), 2.92-3.04(2H, m), 3.21-3.26(1H, m), 3.62-3.84(2H, m), 3.97-4.05(2H, m), 6.93(1H, s), 7.00-7.15(3H, m), 7.26-7.32(1H, m), 7.46(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.49(1H, d, J = 7.9 Hz), 8.79(2H, s), 10.82(1H, s), 12.40(1H, br s). FABMS: 628 (M+H) <sup>+</sup> .

表5の続き



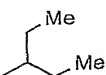
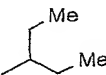
例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	NMR, MS
61	—Et		CH	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.74(6H, s), 0.90(6H, s), 1.28(3H, t, J = 6.9 Hz), 2.94(2H, brs), 3.19-3.27(1H, m), 3.80-3.83(2H, m), 4.04(2H, d, J = 4.3 Hz), 7.01(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.12(2H, brs), 7.29(1H, brs), 7.46-7.59(5H, m), 10.62(1H, s). FABMS: 585 (M+H) <sup>+</sup> .
62	—Et		N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.74(3H, s), 0.90(9H, d, J = 6.6 Hz), 1.28(3H, t, J = 6.9 Hz), 2.91-3.01(2H, m), 3.20-3.28(1H, m), 3.73-3.86(2H, m), 3.95-4.04(2H, m), 6.75-6.96(1H, m), 7.02(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.14(2H, s), 7.29(1H, brs), 7.49(2H, d, J = 8.3 Hz), 8.79(2H, s), 10.81(1H, s), 12.34(1H, brs). FABMS: 586 (M+H) <sup>+</sup> .
63	—Et		CH	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.53-0.76(6H, m), 0.87-0.98(3H, m), 1.04-1.21(2H, m), 1.27(3H, t, J = 6.9 Hz), 1.32-1.49(2H, m), 1.67&1.84(1H, q, J = 6.6 Hz), 2.84-2.98(1H, m), 3.12-3.28(2H, m), 3.71-3.92(2H, m), 3.96-4.08(2H, m), 6.95(1H, dd, J = 2.0, 22.3 Hz), 7.04-7.13(3H, m), 7.30(1H, t, J = 9.7 Hz), 7.43-7.58(5H, m), 10.62&10.64(1H, s), 12.36-12.44(1H, m). FABMS: 599 (M+H) <sup>+</sup> .
64	—Et		N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.52-0.76(6H, m), 0.87-0.98(3H, m), 1.11-1.17(2H, m), 1.27(3H, t, J = 6.8 Hz), 1.34-1.44(2H, m), 1.67-1.85(1H, m), 2.91-2.99(1H, m), 3.14-3.28(2H, m), 3.74-3.89(2H, m), 3.96-4.07(2H, m), 6.94(1H, dd, J = 1.7, 24.1 Hz), 7.04-7.10(2H, m), 7.14(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.30(1H, t, J = 9.9 Hz), 7.48(2H, t, J = 7.9 Hz), 8.79(2H, s), 10.81&10.83(1H, s), 12.35(1H, brs). FABMS: 600 (M+H) <sup>+</sup> .

表5の続き

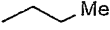

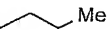



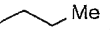

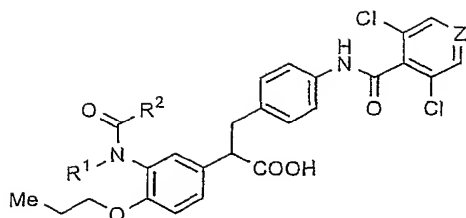
例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	NMR, MS
65			CH	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.74(9H, s), 0.90(3H, s), 1.23-1.34(4H, m), 2.85-3.00(2H, m), 3.17-3.26(2H, m), 4.02(2H, brs), 7.00(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11(2H, brs), 7.28(1H, brs), 7.45-7.59(5H, m), 10.61(1H, s), 12.35(1H, brs). FABMS: 599 (M+H) <sup>+</sup> .
66			N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.74(9H, s), 0.89(3H, s), 1.23-1.34(5H, m), 2.81-3.00(2H, m), 3.20-3.27(1H, m), 3.77-3.84(2H, m), 4.03(2H, t, J = 6.3 Hz), 6.96-7.02(2H, m), 7.14(2H, s), 7.28(1H, s), 7.47(2H, s), 8.79(2H, s), 10.80(1H, s), 12.33(1H, brs). FABMS: 600 (M+H) <sup>+</sup> .
67			CH	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.54-0.88(9H, m), 1.12-1.17(2H, m), 1.27(3H, t, J = 6.9 Hz), 1.34-1.39(2H, m), 1.70-1.90(2H, m), 2.90-2.98(2H, m), 3.12-3.25(2H, m), 3.71-3.83(2H, m), 3.98-4.04(2H, m), 6.95(1H, dd, J = 2.1, 23.6 Hz), 7.05(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29(1H, t, J = 9.4 Hz), 7.45-7.58(5H, m), 10.61&10.63(1H, s). FABMS: 613 (M+H) <sup>+</sup> .
68			N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.53-0.88(9H, m), 1.08-1.20(2H, m), 1.27(3H, t, J = 6.9 Hz), 1.34-1.41(4H, m), 1.66-1.87(1H, m), 2.91-2.99(1H, m), 3.07-3.12(1H, m), 3.18-3.28(1H, m), 3.71-3.87(2H, m), 3.95-4.07(2H, m), 6.94(1H, dd, J = 2.1, 24.9 Hz), 7.04-7.15(3H, m), 7.26-7.34(1H, m), 7.48(2H, t, J = 8.1 Hz), 8.78(1H, s), 8.79(1H, s), 10.80&10.82(1H, s). FABMS: 614 (M+H) <sup>+</sup> .

表6



例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	NMR, MS
69		—Me	CH	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.77-0.83(6H, m), 0.94(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.41-1.56(1H, m), 1.48&1.63(3H, s), 1.67-1.72(2H, m), 2.88-3.08(2H, m), 3.14-3.27(2H, m), 3.84(1H, t, J = 7.6 Hz), 3.93(2H, br s), 7.03-7.12 (4H, m), 7.25 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.48-7.58(5H, m), 10.62(1H, s), 12.38(1H, br s). FABMS: 585 (M+H) <sup>+</sup> .
70		—Me	N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.75-0.83(6H, m), 0.94(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.48&1.63(3H, s), 1.40-1.56(1H, m), 1.64-1.75(2H, m), 2.88-3.08(2H, m), 3.14-3.23(1H, m), 3.45-3.53(1H, m), 3.84(1H, t, J = 7.9 Hz), 3.94(2H, t, J = 6.1 Hz), 7.02-7.13(4H, m), 7.26(1H, t, J = 6.4 Hz), 7.44-7.49(2H, m), 8.79(2H, s), 10.81(1H, s), 12.39(1H, br s). FABMS: 586 (M+H) <sup>+</sup> .
71		—Et	CH	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.77-0.86(9H, m), 0.92(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.42-1.60(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 1.75-1.95(1H, m), 2.90-3.09(1H, m), 3.12-3.27(2H, m), 3.50-3.58(1H, m), 3.81-3.90(1H, m), 3.92-3.94(2H, m), 6.96-7.12(4H, m), 7.23-7.29 (1H, m), 7.45-7.58(5H, m), 10.61(1H, s), 12.33(1H, br s). FABMS: 599 (M+H) <sup>+</sup> .
72		—Et	N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.76-0.95(9H, m), 1.65(3H, t, J = 6.9 Hz), 1.75-1.94(1H, m), 2.25(1H, q, J = 7.6 Hz), 2.91-3.04(2H, m), 3.09-3.27(2H, m), 3.49-3.57(2H, m), 3.76-3.85(2H, m), 3.88-3.94(2H, m), 6.85-7.14(4H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.38-7.48(2H, m), 8.79(2H, s), 10.81(1H, s), 12.41(1H, br s). FABMS: 600 (M+H) <sup>+</sup> .
73			CH	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.73-0.96(12H, m), 1.43-1.57(1H, m), 1.67(3H, dd, J = 6.6, 13.5 Hz), 2.01-2.23(1H, m), 2.88-3.08(2H, m), 3.21-3.26(2H, m), 3.53-3.60(2H, m), 3.86(1H, br s), 3.92(2H, t, J = 6.1 Hz), 7.03-7.12(4H, m), 7.26(1H, t, J = 9.2 Hz), 7.48-7.57(5H, m), 10.61(1H, s), 12.45(1H, br s). FABMS: 613 (M+H) <sup>+</sup> .

表6の続き

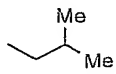
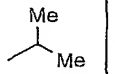
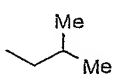
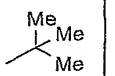
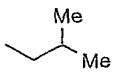
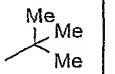
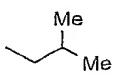
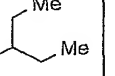
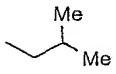
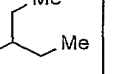
例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	NMR, MS
74			N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.76-1.06(15H, m), 1.42-1.59(1H, m), 1.61-1.74(2H, m), 2.00-2.23(1H, m), 2.91-3.08(2H, m), 3.17-3.23(1H, m), 3.53-3.63(1H, m), 3.83-3.85(1H, m), 3.92(2H, t, J = 6.1 Hz), 7.02-7.15(4H, m), 7.24-7.31(1H, m), 7.47(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.48(1H, d, J = 7.6 Hz), 8.79(2H, s), 10.81(1H, s), 12.45(1H, br s). FABMS: 614 (M+H) <sup>+</sup> .
75			CH	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.79(3H, d, J = 6.6 Hz), 0.84(3H, s), 0.88(3H, d, J = 6.3 Hz), 0.91(3H, s), 0.96(3H, s), 1.01(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.64-1.72(1H, m), 1.78(2H, q, J = 6.9 Hz), 2.72(1H, dd, J = 6.3, 12.9 Hz), 2.93-3.06(1H, m), 3.33-3.44(1H, m), 3.79(2H, t, J = 7.3 Hz), 3.86-4.02(2H, m), 6.83(1H, d, J = 8.6 Hz); 7.07-7.20(3H, m), 7.25(2H, d, J = 5.6 Hz), 7.29(2H, d, J = 5.6 Hz), 7.54(2H, t, J = 8.2 Hz), 7.86&7.93(1H, br s). FABMS: 627 (M+H) <sup>+</sup> .
76			N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.73(6H, s), 0.82(3H, dd, J = 6.6, 14.2 Hz), 0.89(3H, s), 0.92-0.97(3H, m), 1.47(1H, br s), 1.62-1.72(3H, m), 2.56-2.63(1H, m), 2.84-3.01(1H, m), 3.04-3.27(3H, m), 3.87(2H, br s), 3.92-3.94(2H, m), 6.99(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11-7.32(3H, m), 7.43-7.51(2H, m), 8.79(2H, s), 10.81(1H, s), 12.37(1H, br s). FABMS: 628 (M+H) <sup>+</sup> .
77			CH	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.59-0.72(6H, m), 0.75-0.84(3H, m), 0.88(3H, dd, J = 6.6, 11.9 Hz), 1.00(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.15-1.39(2H, m), 1.43-1.60(2H, m), 1.62-1.70(1H, m), 1.77(2H, q, J = 6.6 Hz), 1.92(1H, t, J = 6.3 Hz), 2.93-3.06(2H, m), 3.32-3.43(1H, m), 3.75-3.84(2H, m), 3.89(2H, t, J = 6.6 Hz), 6.89(1H, d, J = 6.6 Hz), 7.03-7.13(2H, m), 7.18(1H, d, J = 8.3 Hz), 7.20-7.32(4H, m), 7.54(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.56(1H, d, J = 8.3 Hz), 8.05(1H, s). FABMS: 641 (M+H) <sup>+</sup> .
78			N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.56-0.65(3H, m), 0.74-0.86(6H, m), 0.94(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.04-1.26(2H, m), 1.28-1.38(2H, m), 1.40-1.45(1H, m), 1.48-1.59(1H, m), 1.68(3H, dd, J = 6.6, 13.9 Hz), 2.83-3.00(2H, m), 3.17-3.28(3H, m), 3.78-3.85(2H, m), 3.91(2H, t, J = 6.3 Hz), 6.90(1H, s), 6.99-7.12(3H, m), 7.25-7.32(1H, m), 7.48(2H, t, J = 7.9 Hz), 8.78(1H, s), 8.79(1H, s), 10.81(1H, s), 12.40(1H, br s). FABMS: 642 (M+H) <sup>+</sup> .



表6の続き



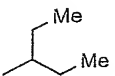
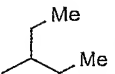
例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	NMR, MS
79	—Et		CH	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.74(3H, s), 0.82-0.98(12H, m), 1.18-1.29(1H, m), 1.70(2H, q, J = 6.6 Hz), 2.94(1H, brs), 3.22(1H, m), 3.83-3.91(4H, m), 7.00(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11(2H, s), 7.29(1H, brs), 7.48-7.57(5H, m), 10.60(1H, s), 12.35(1H, brs). FABMS: 599 (M+H) <sup>+</sup> .
80	—Et		N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.73(6H, s), 0.89(6H, s), 0.95(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.69(2H, q, J = 6.4 Hz), 2.94(2H, brs), 3.20-3.25(1H, m), 3.84-3.93(4H, m), 7.00(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.14(2H, s), 7.29(1H, brs), 7.47(2H, s), 8.79(2H, s), 10.80(1H, s), 12.33(1H, brs). FABMS: 600 (M+H) <sup>+</sup> .
81	—Et		CH	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.57-0.77(6H, m), 0.83-0.95(6H, m), 1.07-1.41(4H, m), 1.64-1.69(2H, m), 1.80-1.91(1H, m), 2.90-2.93(1H, m), 3.11-3.26(2H, m), 3.78-3.91(4H, m), 6.90-7.13(3H, m), 7.20-7.33(1H, m), 7.48-7.55(6H, m), 10.61(1H, s), 12.38(1H, brs). FABMS: 613 (M+H) <sup>+</sup> .
82	—Et		N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.53-0.77(6H, m), 0.87-0.97(6H, m), 1.23-1.40(4H, m), 1.67(2H, q, J = 6.6 Hz), 1.87-1.91(1H, m), 2.81-3.04(1H, m), 3.11-3.26(2H, m), 3.79-3.86(2H, m), 3.91(2H, t, J = 6.6 Hz), 6.94(1H, dd, J = 2.1, 27.5 Hz), 7.08(2H, d, J = 7.9 Hz), 7.14(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.26-7.34(1H, m), 7.45(2H, t, J = 7.9 Hz), 8.79(2H, s), 10.81&10.83(1H, s), 12.38(1H, brs). FABMS: 614 (M+H) <sup>+</sup> .

表6の続き

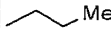

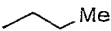


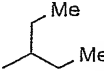
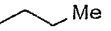
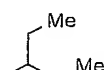
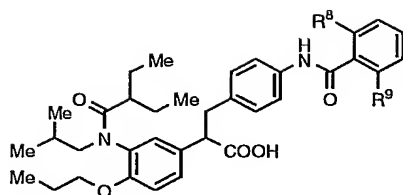
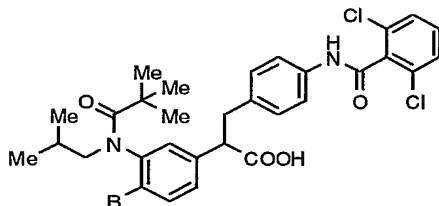
例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	NMR, MS
83			CH	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.74-0.98(15H, m), 1.35(1H, m), 1.69(2H, q, J = 6.9 Hz), 2.80-2.95(2H, m), 3.21-3.24(2H, m), 3.84-3.93(4H, m), 7.00(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11(2H, brs), 7.28(1H, brs), 7.45-7.59(5H, m), 10.60(1H, s), 12.30(1H, brs). FABMS: 613 (M+H) <sup>+</sup> .
84			N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.73-0.98(15H, m), 1.29-1.35(1H, m), 1.69(2H, q, J = 6.6 Hz), 2.79-2.96(2H, m), 3.20-3.25(2H, m), 3.78-3.96(4H, m), 7.00(2H, d, J = 8.9 Hz), 7.13(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.29(1H, t, J = 8.7 Hz), 7.45(2H, d, J = 8.3 Hz), 8.79(2H, s), 10.80(1H, s), 12.35(1H, brs). FABMS: 614 (M+H) <sup>+</sup> .
85			CH	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.54-0.88(9H, m), 0.94(3H, t, J = 7.4 Hz), 1.06-1.20(2H, m), 1.21-1.49(4H, m), 1.67(2H, q, J = 6.8 Hz), 1.77-1.91(1H, m), 2.85-3.09(2H, m), 3.18-3.27(1H, m), 3.75-3.93(4H, m), 6.87-7.13(4H, m), 7.21-7.33(1H, m), 7.42-7.59(5H, m), 10.62&10.63(1H, s). FABMS: 627 (M+H) <sup>+</sup> .
86			N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.54-0.87(9H, m), 0.94(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.05-1.20(2H, m), 1.23-1.46(4H, m), 1.67(2H, q, J = 6.8 Hz), 1.74-1.91(1H, m), 2.91-3.04(2H, m), 3.18-3.28(1H, m), 3.76-3.93(4H, m), 6.93(1H, dd, J = 1.7, 30.5 Hz), 7.08(2H, dd, J = 1.8, 6.4 Hz), 7.14(1H, d, J = 8.3 Hz), 7.25-7.34(1H, m), 7.48(2H, t, J = 8.1 Hz), 8.78(1H, s), 8.79(1H, s), 10.81&10.82(1H, s). FABMS: 628 (M+H) <sup>+</sup> .

表7



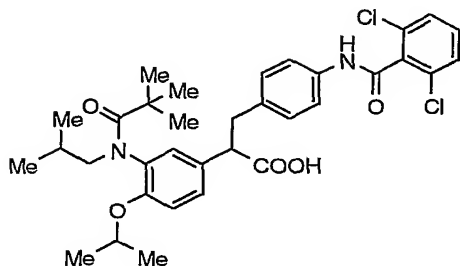
例	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	NMR, MS
87	—Cl	—F	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.55-0.65(3H, m), 0.73-0.86(9H, m), 0.94(3H, t, J = 7.4 Hz), 1.04-1.92(8H, m), 2.81-2.99(2H, m), 3.18-3.28(1H, m), 3.72-3.93(4H, m), 6.89-7.11(4H, m), 7.23-7.58(6H, m), 10.66(1H, s), 12.39(1H, br s). FABMS: 625 (M+H) <sup>+</sup> .
88	—F	—F	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.54-0.65(3H, m), 0.73-0.85(9H, m), 0.94(3H, t, J = 7.4 Hz), 1.03-1.90(8H, m), 2.81-2.99(2H, m), 3.20-3.28(1H, m), 3.71-3.93(4H, m), 6.88-7.10(2H, m), 7.04(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20-7.31(1H, m), 7.25(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.48-7.63(3H, m), 10.67(1H, s), 12.40(1H, br s). FABMS: 609 (M+H) <sup>+</sup> .

表8



例	B	NMR, MS
89	—OH	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.89(6H, d, J = 6.6 Hz), 1.32(9H, s), 1.79(1H, m), 2.78-2.94(3H, m), 3.21(1H, dd, J = 8.6, 13.9 Hz), 3.76(1H, t, J = 7.6 Hz), 4.39(1H, br s), 6.56(1H, d, J = 8.6 Hz), 6.62(1H, s), 6.80(1H, d, J = 8.3 Hz), 7.17(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.44-7.60(6H, m), 10.64(1H, s). FABMS: 585 (M+H) <sup>+</sup> .
90		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.67-1.01(15H, m), 1.40-1.70(1H, m), 2.47-2.66(1H, m), 2.81-3.04(1H, m), 3.17-3.29(1H, m), 3.38(3H, s), 3.81-4.04(2H, m), 5.22(2H, s), 6.98-7.18(4H, m), 7.21-7.37(1H, m), 7.43-7.60(5H, m), 10.60(1H, s), 12.41(1H, br s). FABMS: 629 (M+H) <sup>+</sup> .
91		<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.73-1.04(16H, m), 1.54-1.80(1H, m), 2.55-2.73(1H, m), 2.89-3.08(1H, m), 3.30-3.46(3H, m), 3.51-3.60(2H, m), 3.73-3.86(3H, m), 3.94-4.12(1H, m), 5.26(2H, s), 7.03-7.37(8H, m), 7.47-7.60(2H, m), 7.74-7.93(1H, br). FABMS: 673 (M+H) <sup>+</sup> .

〔例 9 2〕 3-〔4-(2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ)フェニル〕-2-{3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル)イソブチルアミノ]-4-イソプロポキシフェニル}プロピオン酸の製造



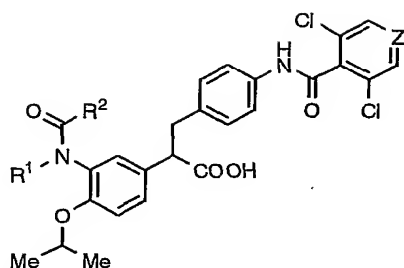
4-ヒドロキシフェニル酢酸エチルエステル (11.65 g、64.7 mmol) をアセトン (400 mL) に溶解し、炭酸カリウム (30 g、217 mmol) とヨウ化イソプロピル (14 mL、140 mmol) を加え、室温で72時間攪拌した。固形物をろ過した後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル (容積比) = 4 : 1) で精製することにより、4-イソプロポキシフェニル酢酸エチルエステル (収量9.21 g、収率64%) を淡黄色のシロップとして得た。

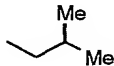

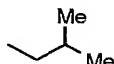

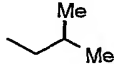
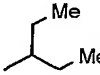
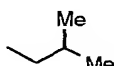
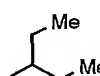
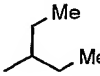
4-イソプロポキシフェニル酢酸エチルエステル (9.21 g、41.5 mmol) を酢酸 (200 mL) に溶解し、触媒量の濃硫酸 (0.5 mL) を加えた。溶液を60℃に加熱しながら60質量%硝酸 (4.72 mL、62 mmol) を滴下し、続いて2時間攪拌した。反応溶液を500 mLの氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル (容積比) = 5 : 1 ~ 3 : 1) で精製することにより、4-イソプロポキシ-3-ニトロフェニル酢酸エチルエステル (収量3.81 g、収率34%) を得た。

以下、例38の製造法Cの工程1~10と同様にして例92の化合物を得た。  
例92と同様にして例93~96の化合物を製造した。

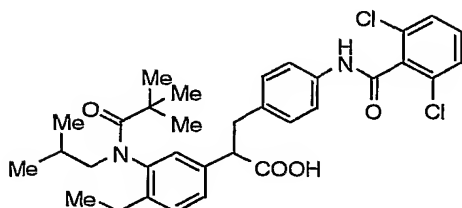
物性値を以下の表 9 に示す。

表9



例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	NMR, MS
92			CH	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.76-1.02(15H, m), 1.24-1.38(6H, m), 1.53-1.81(1H, m), 2.65-2.81(1H, m), 2.90-3.06(1H, m), 3.30-3.47(1H, m), 3.78(1H, t, J = 7.6 Hz), 4.56(1H, m), 6.82(1H, d, J = 8.9 Hz), 7.02-7.34(6H, m), 7.54(2H, t, J = 8.2 Hz), 7.90(1H, d, J = 18.2 Hz). FABMS: 627 (M+H) <sup>+</sup> .
93			N	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.75-1.00(15H, m), 1.23-1.40(6H, m), 1.58-1.79(1H, m), 2.67-2.83(1H, m), 2.89-3.05(1H, m), 3.30-3.46(1H, m), 3.67-3.94(2H, m), 4.56(1H, m), 6.83(1H, d, J = 8.9 Hz), 7.06-7.33(4H, m), 7.46-7.58(2H, m), 8.46(2H, s), 8.50-8.72(1H, m). FABMS: 628 (M+H) <sup>+</sup> .
94			CH	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.57-0.96(12H, m), 1.16-1.98(12H, m), 2.90-3.15(2H, m), 3.30-3.45(1H, m), 3.67-3.87(2H, m), 4.57(1H, m), 6.87(1H, d, J = 8.9 Hz), 7.00-7.36(7H, m), 7.51-7.60(2H, m), 7.99(1H, d, J = 9.2 Hz). FABMS: 641 (M+H) <sup>+</sup> .
95			N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.50-0.96(12H, m), 1.01-1.97(12H, m), 2.80-3.07(2H, m), 3.13-3.40(1H, m), 3.58-3.89(2H, m), 4.66(1H, m), 6.85-7.20(4H, m), 7.28(1H, m), 7.49(2H, t, J = 7.9 Hz), 8.78(2H, s), 10.82(1H, d, J = 5.3 Hz), 12.41(1H, s). FABMS: 642 (M+H) <sup>+</sup> .
96	—H		CH	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.95(6H, t, J = 7.4 Hz), 1.36(6H, d, J = 5.9 Hz), 1.45-1.78(4H, m), 2.05(1H, m), 2.98(1H, dd, J = 4.8, 13.9 Hz), 3.30-3.46(1H, m), 3.80(1H, dd, J = 5.0, 10.2 Hz), 4.56(1H, m), 6.83(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.04(1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.13-7.31(6H, m), 7.55(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.80(1H, s), 8.07(1H, s), 8.45(1H, d, J = 2.0 Hz). FABMS: 585 (M+H) <sup>+</sup> .

〔例 97〕 3-〔4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)フェニル〕-2-〔3-[(2,2-ジメチルプロピオニル)イソブチルアミノ]-4-エチルフェニル〕プロピオン酸の製造



4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル酢酸エチルエステル (5.17 g、23 mmol) を 1,2-ジクロロエタン (100 mL) に溶解し、ピリジン (3.24 mL、40 mmol) の存在下 0℃ でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (5.05 mL、30 mmol) を滴下し、室温に戻した後、20 分間攪拌した。1 mol/L の塩酸 (50 mL) で処理した。クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル (容積比) = 3 : 1) で精製することにより、3-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニロキシフェニル酢酸エチルエステル (収量 7.9 g、収率 96%) をシロップとして得た。

テトラヒドロフラン (18 mL) 中に 1 mol/L の塩化亜鉛 (エーテル溶液、27 mL、27 mmol) を加え、さらに 0℃ で 3 mol/L の臭化エチルマグネシウム (エーテル溶液、9 mL、27 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌し、亜鉛試薬を調製した。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (351 mg、0.5 mmol) をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、0℃ で 1 mol/L の水素化ジイソブチルアルミニウム (トルエン溶液、1 mL、1 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。再び 0℃ に冷却し、3-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニロキシフェニル酢酸エチルエステル (3.21 g、9 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (27 mL) を加え、さらに予め調製した亜鉛試薬を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、1 mol/L 塩酸

(80 mL) で処理した。酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル（容積比）＝10：1～6：1）で精製することにより、4-エチル-3-ニトロフェニル酢酸エチルエステル（収量880 mg、収率41%）を得た。

4-エチル-3-ニトロフェニル酢酸エチルエステル（1.01 g、4.26 mmol）と、10質量%パラジウム炭素（100 mg）とをメタノール（30 mL）に溶解し、水素雰囲気下（3 kgf/cm<sup>2</sup>）で4時間攪拌した。セライトでパラジウム炭素をろ過した後、真空中で溶媒を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル（容積比）＝3：1～1：1）で精製することにより、微量の溶媒を含む3-アミノ-4-エチルフェニル酢酸エチルエステル（収量950 mg、収率108%）を得た。

無水メタノール（25 mL）中に、3-アミノ-4-エチルフェニル酢酸エチルエステル（939 mg、4.5 mmol）とイソブチルアルデヒド（0.59 mL、6.5 mmol）を溶解した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（2.86 g、13.5 mmol）と酢酸（3滴）とを加え、室温で14時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、水を加えた。酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル（容積比）＝10：1）で精製することにより、4-エチル-3-イソブチルアミノフェニル酢酸エチルエステル（収量942 mg、収率79%）を得た。

4-エチル-3-イソブチルアミノフェニル酢酸エチルエステル（930 mg、3.5 mmol）をクロロホルム（20 mL）に溶解し、0℃でピバロイルクロリド（1.3 mL、11 mmol）を加えた。さらにトリエチルアミン（2.0 mL、14 mmol）を加え、室温で4時間攪拌した。1 mol/L塩酸で処理した。クロロホルムで抽出し、食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。真空中で溶媒を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢

酸エチル（容積比）＝6：1～4：1）で精製することにより、{3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] -4-エチルフェニル} 酢酸エチルエステル（1.06 g、収率86%）を得た。

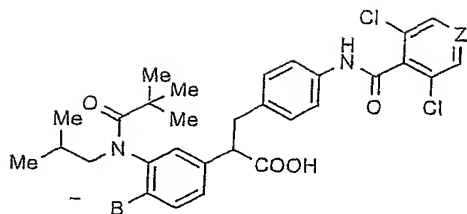
{3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] -4-エチルフェニル} 酢酸エチルエステル（1.05 g、3.0 mmol）をテトラヒドロフラン（15 mL）に溶解し、-78℃で2 mol/Lのリチウムジイソプロピルアミド（ヘプタン、テトラヒドロフラン、エチルベンゼン溶液、1.75 mL、3.5 mmol）を滴下した。1時間攪拌した後、4-ニトロベンジルブロミド（864 mg、4.0 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（10 mL）を滴下した。室温に昇温して、さらに1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で処理した。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。真空で溶媒を蒸発し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル（容積比）＝4：1）で精製することにより、2-{3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] -4-エチルフェニル} -3-(4-ニトロフェニル) プロピオン酸エチルエステル（収量1.44 g、収率98%）を得た。

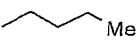
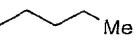
以下、例38の製造法Cの工程7～10と同様にして、例97の化合物を得た。例97と同様にして例98～100の化合物を製造した。

物性値を以下の表10に示す。

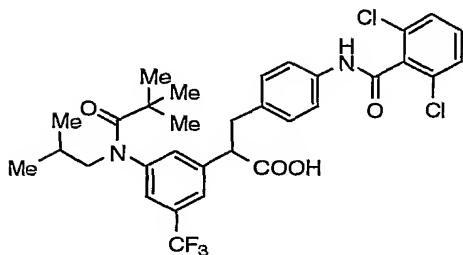


表 10



例	B	Z	NMR, MS
97	—Et	CH	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 0.71-1.02(15H, m), 1.23(3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.60-1.90(1H, m), 2.26-2.60(3H, m), 2.93-3.12(1H, m), 3.32-3.48(1H, m), 3.84(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.15-4.31(1H, m), 7.03-7.39(8H, m), 7.54(2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.77(1H, d, $J = 18.5$ Hz). FABMS: 597 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
98	—Et	N	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ $\delta$ : 0.60-1.00(15H, m), 1.18(3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.35-1.78(1H, m), 2.20-2.55(3H, m), 2.83-3.07(1H, m), 3.16-3.47(1H, m), 3.91(1H, m), 4.12(1H, m), 6.90-7.24(3H, m), 7.26-7.57(4H, m), 8.78(2H, s), 10.81(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 12.47(1H, s). FABMS: 598 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
99	 Me	CH	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 0.71-1.05(18H, m), 1.32-1.50(2H, m), 1.52-1.90(3H, m), 2.30-2.52(3H, m), 2.93-3.10(1H, m), 3.33-3.48(1H, m), 3.83(1H, m), 4.15-4.32(1H, m), 7.03-7.38(8H, m), 7.54(2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.83(1H, d, $J = 18.8$ Hz). FABMS: 625 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
100	 Me	N	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 0.68-1.02(18H, m), 1.31-1.50(2H, m), 1.51-1.90(3H, m), 2.30-2.51(3H, m), 2.90-3.10(1H, m), 3.31-3.52(1H, m), 3.76-3.90(1H, m), 4.09-4.28(1H, m), 7.02-7.38(5H, m), 7.45-7.57(2H, m), 8.44(2H, s), 8.75(1H, d, $J = 15.8$ Hz). FABMS: 626 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

〔例 101〕 3-〔4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)フェニル〕-2-〔3-〔(2,2-ジメチルプロピオニル)イソブチルアミノ〕-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕プロピオン酸の製造



クロロホルム (50 mL) 中に 3-トリフルオロメチル-5-ニトロ安息香酸 (2.35 g、10 mmol) を溶解し、塩化オキサリル (2.2 mL、25 mmol) と触媒量のジメチルホルムアミドを加え、1.5 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、対応する酸クロリドを粗生成物として得た。得られた酸クロリドをアセトニトリル (50 mL) に溶解し、0℃に保ちながら 2 mol/mL のトリメチルシリルジアゾメタン (ヘキサン溶液、6.3 mL、12.6 mmol) とトリエチルアミン (1.7 mL、12 mmol) を加え、1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理した。酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去することにより、2-ジアゾ-1-(3-ニトロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-トリメチルシラニルエタノンを粗生成物として得た。

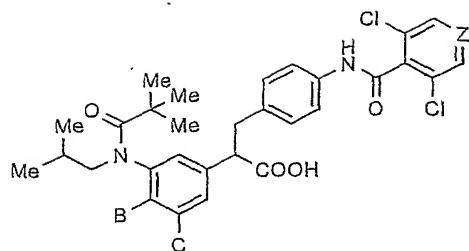
上記で得られた 2-ジアゾ-1-(3-ニトロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-トリメチルシラニルエタノンをエタノール (100 mL) に溶解し、安息香酸銀 (687 mg、3 mmol) のトリエチルアミン (5 mL) 溶液を加え、90℃で 1 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウムを加えた。酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル (容

積比) = 8 : 1 ~ 4 : 1) で精製することにより、3-トリフルオロメチルー5-ニトロフェニル酢酸エチルエステル (収量 1.26 g、収率 46%) を得た。

以下、例 97 と同様にして、例 101 の化合物を得た。例 101 と同様にして、例 102 ~ 104 の化合物を製造した。

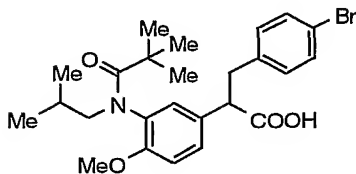
物性値を以下の表 11 に示す。

表 1 1



例	B	C	Z	NMR, MS
101	—H	—CF <sub>3</sub>	CH	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.83-0.90(6H, m), 0.92(9H, s), 1.70(1H, m), 3.05(1H, dd, J = 6.8, 13.7 Hz), 3.36-3.50(3H, m), 3.95(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.14(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.23-7.38(5H, m), 7.51-7.63(3H, m), 7.83(1H, br s). FABMS: 637 (M+H) <sup>+</sup> .
102	—H	—CF <sub>3</sub>	N	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.72-0.90(15H, m), 1.51(1H, m), 3.07(1H, dd, J = 9.4, 13.7 Hz), 3.26-3.43(3H, m), 4.18(1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.39-7.53(4H, m), 7.72(1H, s), 8.79(2H, s), 10.82(1H, s), 12.73(1H, br s). FABMS: 638 (M+H) <sup>+</sup> .
103	—OMe	—OMe	CH	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.79-1.06(17H, m), 1.75(1H, m), 3.00(1H, dd, J = 6.8, 13.7 Hz), 3.39(1H, dd, J = 8.6, 13.5 Hz), 3.79(1H, t, J = 7.8 Hz), 3.86(6H, s), 6.76(1H, br s), 6.88(1H, br s), 7.15(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22-7.33(3H, m), 7.55(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.89(1H, br s). FABMS: 629 (M+H) <sup>+</sup> .
104	—OMe	—OMe	N	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.77-1.03(17H, m), 1.73(1H, m), 2.92-3.06(1H, m), 3.31-3.46(1H, m), 3.79(1H, dd, J = 6.1, 9.1 Hz), 3.87(6H, s), 6.77(1H, br s), 6.90(1H, br s), 7.18(2H, d, J = 7.9 Hz), 7.53(2H, d, J = 7.9 Hz), 8.46(2H, br s). FABMS: 630 (M+H) <sup>+</sup> .

〔例 105〕 3- (4-ブロモフェニル) - 2- {3- [(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] - 4-メトキシフェニル} プロピオン酸の製造



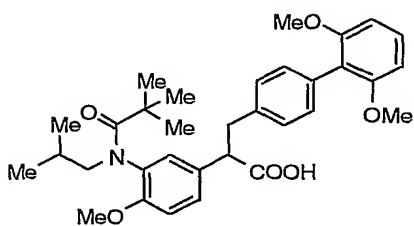
テトラヒドロフラン (10 mL) 中にジイソプロピルアミン (0.20 mL、1.43 mmol) を溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 1.6 mol/L の *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (0.825 mL、1.32 mmol) を滴下した。15 分間攪拌した後、3- [(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] - 4-メトキシフェニル酢酸エチルエステル (384 mg、1.1 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) を  $-78^{\circ}\text{C}$  に保ったまま滴下した。1 時間攪拌し、4-ブロモベンジルブロミド (357 mg、1.43 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) を  $-78^{\circ}\text{C}$  に保ったまま滴下した。攪拌しながら 1 時間かけて室温に昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液で処理した。酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル (容積比) = 4 : 1) で精製することにより、3- (4-ブロモフェニル) - 2- {3- [(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] - 4-メトキシフェニル} プロピオン酸エチルエステル (収量 570 mg、収率 100%) を無色のシロップとして得た。

3- (4-ブロモフェニル) - 2- {3- [(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] - 4-メトキシフェニル} プロピオン酸エチルエステル (104 mg、0.2 mmol) をメタノール (3 mL) とテトラヒドロフラン (3 mL) の混合溶媒に溶解し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL、6 mmol) を加えた。減圧下で溶媒を留去し、残渣に水を加え溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。分離した水層に 1 mol/L の塩酸を pH が 4 以下になるまで加えた。酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を

留去することにより、3-(4-ブロモフェニル)-2-{3-[(2,2-ジメチルプロピオニル)イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル}プロピオン酸(収量89mg、収率90%)を白色の固体として得た。

物性値を以下の表12に示す。

〔例106〕3-(2',6'-ジメトキシビフェニル-4-イル)-2-{3-[(2,2-ジメチルプロピオニル)イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル}プロピオン酸の製造



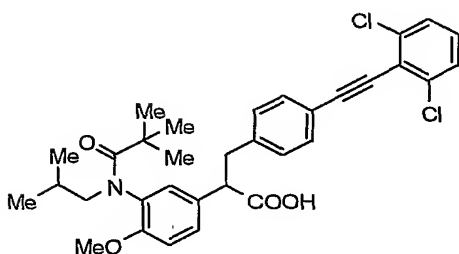
例105の製造法Aの工程1で得られた3-(4-ブロモフェニル)-2-{3-[(2,2-ジメチルプロピオニル)イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル}プロピオン酸エチルエステル(207mg、0.4mmol)、2,6-ジメトキシフェニルホウ酸(218mg、1.2mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(312mg、0.27mmol)、炭酸カリウム(332mg、2.4mmol)を1,2-ジメトキシエタン(10mL)と水(0.1mL)の混合溶媒に溶解し、アルゴンガス雰囲気下90℃で14時間攪拌した。飽和塩化ナトリウム水溶液で処理した。酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン：酢酸エチル(容積比)=7:1)で精製することにより、3-(2',6'-ジメトキシビフェニル-4-イル)-2-{3-[(2,2-ジメチルプロピオニル)イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル}プロピオン酸エチルエステル(収量110mg、収率48%)を得た。

3-(2',6'-ジメトキシビフェニル-4-イル)-2-{3-[(2,2-

ージメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] -4-メトキシフェニル} プロピオン酸エチルエステル (110 mg、0.19 mmol) をメタノール (2 mL) とテトラヒドロフラン (2 mL) の混合溶媒に溶解し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL、4 mmol) を加えた。減圧下で溶媒を留去し、残渣に水を加え溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。分離した水層に 1 mol/L の塩酸を pH が 4 以下になるまで加えた。酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去することにより、3-(2', 6'-ジメトキシビフェニル-4-イル)-2-{3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル} プロピオン酸 (収量 95 mg、収率 91%) を白色の固体として得た。

物性値を以下の表 12 に示す。

[例 107] 3-[4-(2, 6-ジクロロフェニルエチニル) フェニル]-2-{3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル} プロピオン酸の製造

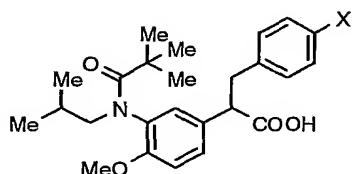


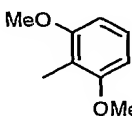
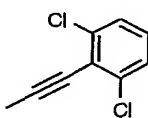
3-(4-ヨードフェニル)-2-{3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル} プロピオン酸エチルエステル (0.15 g、0.27 mmol) をトリエチルアミン (2 mL) に溶解し、1, 3-ジクロロ-2-エチニルベンゼン (0.15 g、0.53 mmol)、ヨウ化銅 (I) (5 mg、0.026 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (15 mg、0.013 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。クエン酸溶液で処理した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル（容積比）＝３：１）で精製することにより、３－〔４－（２，６－ジクロロフェニルエチニル）フェニル〕－２－〔３－〔（２，２－ジメチルプロピオニル）イソブチルアミノ〕－４－メトキシフェニル〕プロピオン酸エチルエステル（収量０．１１ｇ、収率６８％）を得た。

以下、例３８の製造法Ｃの工程１０と同様にして例１０７の化合物を得た。物性値を以下の表１２に示す。

表１２

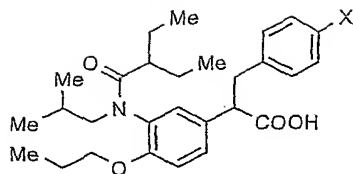


例	X	NMR, MS
105	—Br	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 0.70-1.02(15H, m), 1.55-1.78(1H, m), 2.50-2.73(1H, m), 2.89-3.09(1H, m), 3.34(1H, dd, $J = 6.9, 13.9$ Hz), 6.84(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.94(2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.03(1H, s), 7.18-7.38(3H, m). FABMS: 490 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
106		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 0.75-1.04(15H, m), 1.60-1.86(1H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.99-3.13(1H, m), 3.37-3.53(1H, m), 3.70(6H, s); 3.79(3H, s), 3.84-4.10(2H, m), 6.63(2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.85(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.08-7.37(7H, m). FABMS: 548 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
107		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 0.8-1.0(15H, m), 1.5&1.8(1H, br s), 2.7(1H, m), 3.1(1H, m), 3.4(1H, dd, $J = 6.9, 14.2$ Hz), 3.8(3H, s), 3.8(1H, m), 4.0(1H, m), 6.8(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.1-7.6(9H, m). FABMS: 580 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

例１０６と同様にして例１０８～１１０の化合物を製造した。物性値を以下の表１３に示す。

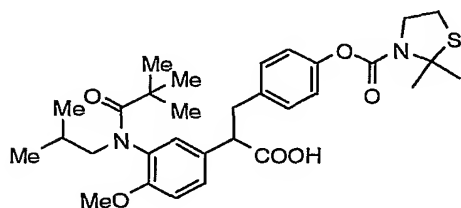


表13



例	X	NMR, MS
108		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 0.60-0.87(12H, m), 0.96(3H, t, $J$ = 7.4 Hz), 1.13-1.73(6H, m), 1.86-1.93(2H, m), 2.88-3.05(2H, m), 3.21-3.28(2H, m), 3.63(6H, s), 3.72-3.83(1H, m), 3.90-3.93(2H, m), 6.71(2H, d, $J$ = 8.3 Hz), 7.05-7.30(8H, m), 12.40(1H, br s). FABMS: 590 ( $M+H$ ) $^+$ .
109		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 0.54-0.86(12H, m), 0.94(3H, t, $J$ = 7.4 Hz), 1.03-1.89(8H, m), 2.83-3.05(2H, m), 3.24-3.34(2H, m), 3.72-3.93(3H, m), 6.79-7.32(6H, m), 7.56-7.69(4H, m), 12.40(1H, br s). FABMS: 598 ( $M+H$ ) $^+$ .
110		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 0.53-0.86(12H, m), 0.94(3H, t, $J$ = 7.3 Hz), 1.10(6H, t, $J$ = 6.3 Hz), 1.16-1.91(1H, m), 2.84-3.05(2H, m), 3.25-3.33(1H, m), 3.71-3.91(4H, m), 6.63(1H, d, $J$ = 8.6 Hz), 6.73-6.76(2H, m), 6.99-7.08(2H, m), 7.15-7.21(3H, m), 7.27-7.33(1H, m), 7.40-7.46(2H, m), 12.39(1H, br s). FABMS: 601 ( $M+H$ ) $^+$ .

〔例 1 1 1〕 2, 2-ジメチルチアゾリジン-3-カルボン酸 4-(2-カルボキシ-2-{3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル} エチル) フェニルエステルの製造



テトラヒドロフラン (20 mL) 中にジイソプロピルアミン (0.35 mL、2.5 mmol) を溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 1.6 mol/L の *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.5 mL、2.4 mmol) を滴下した。30 分間攪拌した後、3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル酢酸エチルエステル (0.72 g、2.1 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を  $-78^{\circ}\text{C}$  に保ったまま滴下した。30 分間攪拌し、4-ベンジルオキシベンジルブロミド (0.69 g、2.5 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を  $-78^{\circ}\text{C}$  に保ったまま滴下した。攪拌しながら 1 時間かけて室温に昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液で処理した。酢酸エチルで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル (容積比) = 4 : 1) で精製することにより、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-{3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル} プロピオン酸エチルエステル (収量 0.79 g、収率 70%) を得た。

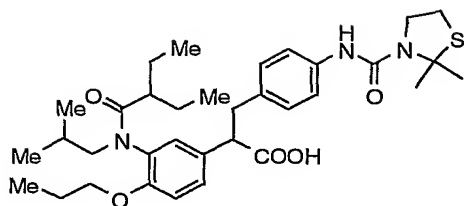
3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-{3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル} プロピオン酸エチルエステル (0.79 g、1.4 mmol) と 10 質量% パラジウム炭素 (0.79 g) をエタノール (20 mL) に溶解し、水素雰囲気下 ( $3\text{ kg/cm}^2$ ) 2 時

間攪拌した。セライトでパラジウム炭素をろ過した後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル（容積比）＝2：1）で精製することにより、3-（4-ヒドロキシフェニル）-2-〔3-〔（2，2-ジメチルプロピオニル）イソブチルアミノ〕-4-メトキシフェニル〕プロピオン酸エチルエステル（収量0.63g、収率95%）を得た。

ジクロロメタン（5mL）中に炭酸ビス（トリクロロメチル）（33mg、0.11mmol）を溶解し、3-（4-ヒドロキシフェニル）-2-〔3-〔（2，2-ジメチルプロピオニル）イソブチルアミノ〕-4-メトキシフェニル〕プロピオン酸エチルエステル（0.15g、0.34mmol）とN-エチルジイソプロピルアミン（0.06mL、0.34mmol）のジクロロメタン溶液を加え15分間攪拌した。さらに2，2-ジメチルチアゾリジン（42mg、0.14mmol）とN-エチルジイソプロピルアミン（0.06mL、0.34mmol）のジクロロメタン溶液を加え、1時間攪拌した。水で処理し、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、硫酸水素カリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル（容積比）＝5：1～4：1）で精製することにより、2，2-ジメチルチアゾリジン-3-カルボン酸4-（2-〔3-〔（2，2-ジメチルプロピオニル）イソブチルアミノ〕-4-メトキシフェニル〕-2-エトキシカルボニルエチル）フェニルエステル（収量0.12g、収率6.1%）を得た。

以下、例38の製造法Cの工程10と同様にして例111の化合物を得た。例111と同様にして例112～117の化合物を製造した。物性値を以下の表14、15に示す。

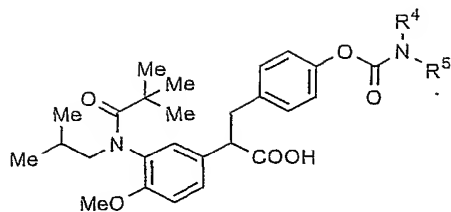
〔例118〕3-〔4-〔（2，2-ジメチルチアゾリジン-3-カルボニル）アミノ〕フェニル〕-2-〔3-〔（2-エチルブチリル）イソブチルアミノ〕-4-プロポキシフェニル〕プロピオン酸の製造



ジクロロメタン（4 mL）中に炭酸ビス（トリクロロメチル）（58 mg、0.2 mmol）を溶解し、3-（4-アミノフェニル）-2-〔3-〔（2-エチルブチリル）イソブチルアミノ〕-4-プロポキシフェニル〕プロピオン酸エチルエステル（295 mg、0.59 mmol）とN-エチルジイソプロピルアミン（0.13 mL、0.77 mmol）のジクロロメタン（2 mL）溶液を加え10分間攪拌した。さらに2, 2-ジメチルチアゾリジン（0.1 mL、0.87 mmol）とN-エチルジイソプロピルアミン（0.13 mL、0.77 mmol）のジクロロメタン（2 mL）溶液を加え、5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液、クエン酸水溶液および食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル（容積比）= 2 : 1）で精製することにより、3-〔4-〔（2, 2-ジメチルチアゾリジン-3-カルボニル）アミノ〕フェニル〕-2-〔3-〔（2-エチルブチリル）イソブチルアミノ〕-4-プロポキシフェニル〕プロピオン酸エチルエステル（収量285 mg、収率75%）を得た。

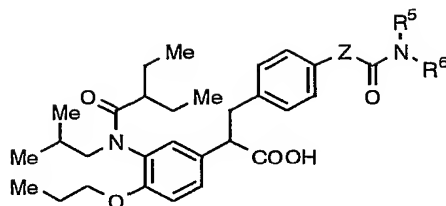
以下、例38の製造法Cの工程10と同様にして例118の化合物を得た。物性値を以下の表15に示す。

表14



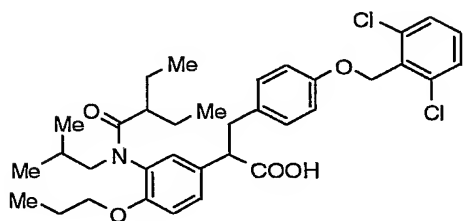
例	$\text{—NR}^4\text{R}^5$	NMR, MS
111		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 0.79-0.97(15H, m), 1.59(1H, br s), 1.83(6H, s), 2.64(1H, br s), 2.99-3.04(3H, m), 3.37(1H, m), 3.79(3H, s), 3.80(1H, m), 4.02-4.06(3H, m), 6.83(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.95-7.09(5H, m), 7.25(1H, m). FABMS: 571 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
112		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 0.80-0.97(15H, m), 1.64-1.66(3H, m), 1.71-1.92(6H, m), 2.60-2.65(2H, m), 2.96-3.01(2H, m), 3.34-3.48(1H, m), 3.79(3H, s), 3.76-3.82(2H, m), 3.98-4.02(2H, m), 6.83(1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.94-7.27(6H, m).
113		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 0.80-0.97(15H, m), 1.72(1H, br s), 2.66(1H, m), 2.99(1H, m), 3.34-3.83(10H, m), 3.78(3H, s), 4.03(1H, m), 6.72(1H, s), 6.80(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.92-7.11(4H, m), 7.24(1H, dd, $J = 2.3, 8.6$ Hz). FABMS: 541 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
114		FABMS: 554 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
115		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 0.79-1.06(15H, m), 1.27(6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.48-1.86(7H, m), 2.64(1H, m), 3.01(1H, m), 3.40(1H, m), 3.78(3H, s), 3.81(1H, br s), 4.01(1H, m), 4.42(2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.82(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.94-7.10(5H, m), 7.24(1H, dd, $J = 2.3, 8.6$ Hz). FABMS: 567 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
116		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 0.79-0.97(16H, m), 1.18-1.43(5H, m), 1.82(1H, br s), 2.64(1H, m), 2.99(1H, m), 3.38(5H, m), 3.78(3H, s), 3.81(1H, m), 4.04(1H, m), 6.82(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.94-7.27(5H, m), 7.25(1H, dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz). FABMS: 527 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

表15



例	Z	—NR <sup>5</sup> R <sup>6</sup>	NMR, MS
117	O		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.56-0.86(12H, m), 0.95(3H, t, J = 7.4 Hz), 1.06-1.91(8H, m), 1.74(6H, s), 2.85-3.26(5H, m), 3.69-3.93(6H, m), 6.92-7.29(7H, m), 12.43(1H, br s). FABMS: 613 (M+H) <sup>+</sup> .
118	NH		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.57-0.87(12H, m), 0.94(3H, t, J = 7.4 Hz), 1.09-1.94(8H, m), 1.74(6H, s), 2.76-3.21(5H, m), 3.71-3.93(6H, m), 6.92-7.04(6H, m), 7.19-7.31(3H, m), 8.03(1H, d, J = 3.6 Hz), 12.34(1H, br s). FABMS: 612 (M+H) <sup>+</sup> .

〔例 119〕 3-〔4-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)フェニル〕-2-  
 {3-[(2-エチルブチリル)イソブチルアミノ]-4-プロポキシフェニル}  
 } プロピオン酸の製造

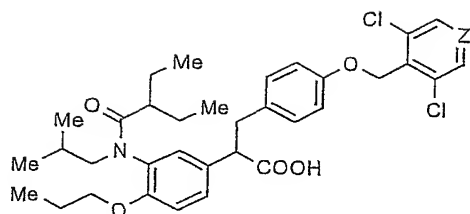


アセトン (5 mL) 中に 3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-{3-[(2-エチルブチリル)イソブチルアミノ]-4-プロポキシフェニル} プロピオン酸エチルエステル (216 mg、0.43 mmol) を溶解し、2,6-ジクロロベンジルブロミド (312 mg、1.3 mmol) と炭酸カリウム (300 mg、2.2 mmol) を加え、2時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル (

容積比) = 2 : 1) で精製することにより、3-[4-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)フェニル]-2-{3-[(2-エチルブチリル)イソブチルアミノ]-4-プロポキシフェニル}プロピオン酸エチルエステル(収量285mg、収率99%)を得た

以下、例38の製造法Cの工程10と同様にして例119の化合物を得た。例119と同様にして例120の化合物を製造した。物性値を以下の表16に示す。

表16



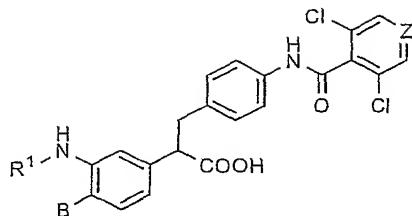
例	Z	NMR, MS
119	CH	$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ $\delta$ : 0.56-0.86(12H, m), 0.95(3H, t, J = 7.4 Hz), 1.07-1.91(8H, m), 2.81-2.96(2H, m), 3.15-3.25(2H, m), 3.71-3.93(3H, m), 5.14(2H, d, J = 5.3 Hz), 6.83-7.08(6H, m), 7.25-7.31(1H, m), 7.42-7.56(3H, m), 12.40(1H, br s). FABMS: 628 (M+H) $^+$ .
120	N	$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ $\delta$ : 0.56-0.86(12H, m), 0.95(3H, t, J = 7.4 Hz), 1.04-1.91(8H, m), 2.80-2.96(2H, m), 3.15-3.25(2H, m), 3.71-3.93(3H, m), 5.14(2H, d, J = 5.9 Hz), 6.87-7.10(6H, m), 7.24-7.30(1H, m), 8.72(2H, s), 12.40(1H, br s). FABMS: 629 (M+H) $^+$ .



[例121～124]

例38、39と同様にして例121～124の化合物を得た。物性値を以下の表17に示す。

表17

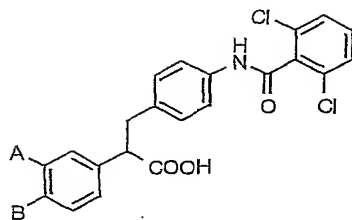


例	R <sup>1</sup>	B	Z	NMR, MS
121		—OMe	CH	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.99(6H, d, J = 6.9 Hz), 1.81-1.97(1H, m), 2.93(2H, d, J = 6.9 Hz), 2.97-3.02(1H, m), 3.33-3.42(1H, m), 3.70-3.76(1H, m), 3.82(3H, s), 6.54-6.74(3H, m), 7.14-7.38(5H, m), 7.53(2H, d, J = 8.2 Hz), 8.05(1H, s). FABMS: 515 (M+H) <sup>+</sup> .
122		—OMe	N	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.99(6H, d, J = 6.6 Hz), 1.84-1.96(1H, m), 2.93(2H, d, J = 6.9 Hz), 2.97-3.02(1H, m), 3.33-3.41(1H, m), 3.68-3.74(1H, m), 3.82(3H, s), 6.56-6.69(3H, m), 7.18(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.55(2H, d, J = 8.2 Hz), 8.55(2H, s), 9.59(1H, s). FABMS: 516 (M+H) <sup>+</sup> .
123		—OMe	CH	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.87-1.11(9H, m), 1.72-1.88(1H, m), 2.94-3.02(1H, m), 3.32-3.41(2H, m), 3.68-3.71(1H, m), 3.81(3H, s), 6.53-6.69(3H, m), 7.18(2H, d, J = 7.9 Hz), 7.24-7.36(3H, m), 7.54(2H, d, J = 8.6 Hz), 8.39(1H, s). FABMS: 529 (M+H) <sup>+</sup> .
124		—OH	CH	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.99(6H, d, J = 6.6 Hz), 1.88(1H, m), 2.80-3.04(3H, m), 3.35(1H, dd, J = 8.9, 13.9 Hz), 3.69(1H, t, J = 7.8 Hz), 6.49(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.57(1H, s), 6.66(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.16(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.22-7.40(3H, m), 7.53(2H, d, J = 8.2 Hz), 8.82(1H, s). FABMS: 501 (M+H) <sup>+</sup> .

[例 125 ~ 137]

例 1、2 と同様にして例 125 ~ 137 の化合物を得た。物性値を以下の表 18、19 に示す。

表 18



例	A	B	NMR, MS
125	—H	—H	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 2.98(1H, dd, $J = 5.0, 13.9$ Hz), 3.43(1H, dd, $J = 10.4, 13.7$ Hz), 3.82(1H, dd, $J = 5.0, 10.2$ Hz), 7.11-7.42(10H, m), 7.57(2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.03(1H, s). FABMS: 416 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
126		—H	FABMS: 507 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
127		—H	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 3.04(1H, dd, $J = 5.1, 13.7$ Hz), 3.42(1H, dd, $J = 10.4, 13.7$ Hz), 3.68(6H, s), 3.84(1H, dd, $J = 5.1, 10.1$ Hz), 6.63(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.14-7.41(10H, m), 7.53(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.91(1H, br s). FABMS: 550 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
128		—H	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 1.38(6H, s), 2.98(1H, dd, $J = 5.3, 13.5$ Hz), 3.34-3.47(3H, m), 3.83(1H, dd, $J = 5.3, 9.9$ Hz), 7.07-7.32(9H, m), 7.57(2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.06(1H, s). FABMS: 511 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
129	—H		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 1.30(9H, s), 2.96(1H, dd, $J = 4.3, 13.5$ Hz), 3.43(1H, dd, $J = 10.9, 13.5$ Hz), 3.80(1H, dd, $J = 4.5, 10.7$ Hz), 7.13-7.38(9H, m), 7.58(2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.07(1H, br s). FABMS: 470 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

表18の続き


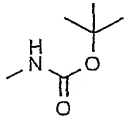
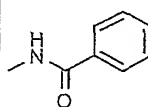
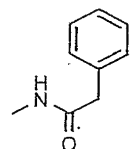
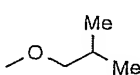

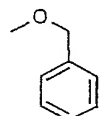

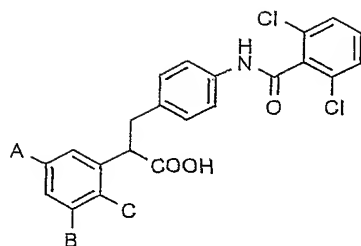
例	A	B	NMR, MS
130	—H		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 2.99(1H, dd, $J = 7.1, 13.7$ Hz), 3.20-3.40(1H, m), 3.93(1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.22(2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.29-7.70(14H, m), 10.66(1H, s), 12.42(1H, br s). FABMS: 490 (M+H) $^+$ .
131	—H		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 1.48(9H, s), 2.93(1H, dd, $J = 5.6, 13.9$ Hz), 3.35(1H, dd, $J = 9.7, 13.7$ Hz), 3.75(1H, m), 6.65(1H, br s), 7.13(2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.18-7.30(7H, m), 7.50(2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.06(1H, br s). FABMS: 529 (M+H) $^+$ .
132	—H		FABMS: 533 (M+H) $^+$ .
133	—H		FABMS: 547 (M+H) $^+$ .
134			FABMS: 542 (M+H) $^+$ .
135			FABMS: 576 (M+H) $^+$ .

表19

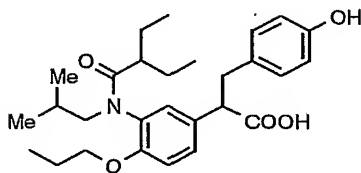


例	A	B	C	NMR, MS
136			—H	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 1.01(12H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.98-2.13(2H, m), 2.91-2.98(1H, m), 3.35-3.44(1H, m), 3.64-3.73(1H, m), 3.68(4H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.37(1H, s), 6.51(2H, s), 7.13-7.23(5H, m), 7.58(2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.09(1H, s). FABMS: 558 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .
137	—OMe	—H	—OMe	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ : 2.95(1H, dd, $J = 5.8, 13.7$ Hz), 3.32(1H, dd, $J = 9.2, 13.5$ Hz), 3.74(3H, s), 3.78(3H, s), 4.31(1H, dd, $J = 5.6, 9.2$ Hz), 6.72-6.92(3H, m), 7.14-7.31(5H, m), 7.53(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.82(1H, br s).

## 〔例 138〕

例 119 と同様にして例 138 の化合物を得た。物性値を以下に示す。

## 例 138

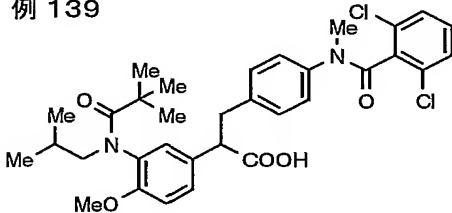


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.56-0.86(12H, m), 0.94(3H, t,  $J$  = 7.3 Hz), 1.06-1.71(8H, m), 2.71-2.96(2H, m), 3.07-3.18(1H, m), 3.69-3.92(4H, m), 6.52-6.59(2H, m), 6.84-7.04(4H, m), 7.19-7.25(1H, m), 9.13(1H, br s), 12.33(1H, br s).

## 〔例 139〕

3- {4- [(2, 6-ジクロロベンゾイル) メチルアミノ] フェニル} - 2- {3- [(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] - 4-メトキシフェニル} プロピオン酸の製造

## 例 139



3- [4- (2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ) フェニル] - 2- {3- [(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] - 4-メトキシフェニル} プロピオン酸エチルエステル (251 mg、0.4 mmol) をジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (油性、60%、24 mg、0.6 mmol) を加え、15 分間攪拌した。ヨウ化メチル (75  $\mu$ L、1.2 mmol) を加え、室温で 17 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル (容積比) = 3 : 2) で精製することにより、3- {4- [(2, 6-ジクロロベンゾイル) メチルアミノ] フェニル} - 2- {3- [(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] - 4-メトキシフェニル} プロピオン酸エチルエステル (収

量 234 mg、収率 91%) を白色固体として得た。

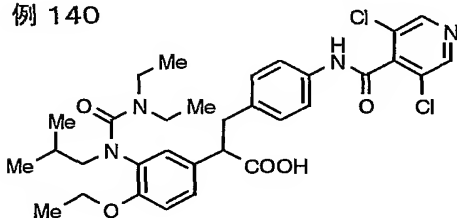
以下、例 38 と同様にして例 139 の化合物を得た。物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.72-1.03(15H, m), 1.70(1H, m),  
2.67(1H, m), 2.90(1H, dd,  $J = 7.9, 13.5$  Hz),  
3.19-3.33(1H, m), 3.45(3H, s), 3.69(1H, t,  $J = 7.8$  Hz),  
3.79(3H, s), 3.99(1H, m), 6.78(1H, d,  $J = 8.6$  Hz),  
6.82-7.41(9H, m). FABMS: 613 (M+H) $^+$ .

#### [例 140]

3- {4- [(3, 5-ジクロロピリジン-4-カルボニルアミノ) フェニル]  
-2- [3- (3, 3-ジエチル-1-イソブチルウレイド) -4-エトキシ  
フェニル] プロピオン酸の製造

##### 例 140



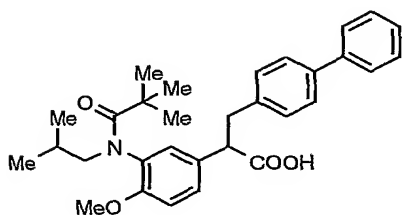
2- [(3-イソブチルアミノ) -4-エトキシフェニル] -3- (4-ニトロ  
フェニル) プロピオン酸エチルエステル (303 mg、0.73 mmol) を  
クロロホルム (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.68 mL、4.8  
mmol) を加えた。0°C でジエチルカルバモイルクロリド (0.56 mL、4  
.4 mmol) のクロロホルム (10 mL) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した  
。さらに70°C で19時間攪拌し、減圧下で溶媒を留去した。水で処理し、酢酸  
エチルで抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水とで洗浄し、硫  
酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル (容積比) = 3 : 2) で精製すること  
により、2- [3- (3, 3-ジエチル-1-イソブチルウレイド) -4-エト  
キシフェニル] -3- (4-ニトロフェニル) プロピオン酸エチルエステル (収  
量 104 mg、収率 28%) を得た。

以下、例 3 9 と同様にして例 1 4 0 の化合物を得た。物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.64(6H, t,  $J = 6.9$  Hz), 0.82(3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 0.83(3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.28(3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.68-1.78(1H, m), 2.84-2.96(5H, m), 3.08(2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 3.19(1H, dd,  $J = 7.6, 13.9$  Hz), 3.78(1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 4.01(2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 6.91(1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 6.98(1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.11(1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.15(2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.48(2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.79(2H, s), 10.82(1H, s), 12.27(1H, br s). FABMS: 629 ( $M+H$ ) $^+$ .

以下に固相合成を用いた例を示す。

〔例 1 4 1〕 3-ビフェニル-4-イル-2-〔3-〔(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ〕-4-メトキシフェニル〕プロピオン酸の製造



4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ酢酸(10.0 g、54.9 mmol)と臭化アリル(23.8 mL、274 mmol)をジメチルホルムアミド(250 mL)に溶解し、炭酸セシウム(17.9 g、54.9 mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。固形物をろ過し、減圧下で溶媒を留去後、残渣を酢酸エチル(250 mL)で溶解した。溶液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、水：アセトニトリル(容積比)=1：1の混合液で溶解し、凍結乾燥することにより、4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ酢酸アリルエステル(収量10.9 g、収率89%)を白色粉末として得た。

3-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸(5.00 g、13.2 mmol)と4-(ヒドロキシメチル)フェ

ノキシ酢酸アリルエステル (3.04 g、13.7 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.268 g、2.19 mmol) をジクロロメタン (60 mL) に溶解し、0℃に保ちながら 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (2.85 g、13.8 mmol) を 5 分間かけて加えた。0℃で 4 時間攪拌し、室温でさらに 20 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、10 質量%クエン酸水溶液 (100 mL) と飽和食塩水 (100 mL) との混合液を加え、酢酸エチル (180 mL) で抽出した。10 質量%クエン酸水溶液 (100 mL) と飽和食塩水 (100 mL) との混合液で再度洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) と飽和食塩水 (100 mL) との混合液で 2 回洗浄し、最後に飽和食塩水で 2 回洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去することにより、4-[3-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)プロピオニロキシメチル]フェノキシ酢酸アリルエステル (収量 7.57 g、収率 98%) を得た。

4-[3-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)プロピオニロキシメチル]フェノキシ酢酸アリルエステル (7.57 g、13.0 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、0℃でテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (1.49 g、1.29 mmol)、トリエチルシラン (3.31 mL、20.7 mmol) および酢酸 (2.3 mL、40.1 mmol) を順に加え、遮光下、窒素雰囲気中で 22 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、酢酸エチルで溶解し、セライトでろ過した。得られた酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール:酢酸 (容積比) = 98.5 : 1.2 : 0.3) で精製することにより、4-[3-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)プロピオニロキシメチル]フェノキシ酢酸 (収量 6.01 g、収率 85%) を得た。

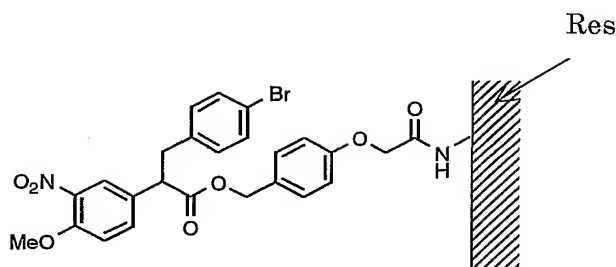
アミノメチル化された担体樹脂のトリフルオロ酢酸塩 (Mimotopes 社製 Aminomethylated polystyrene-grafted



d D-Series SynPhase™ Lanterns、 $35\mu\text{mol}$ ／個、280個)をトリエチルアミン、ジメチルホルムアミドおよびジクロロメタン(5:19:76(容積比))の混合液に加え、室温で15分間静置した。反応溶液を廃棄し、ジメチルホルムアミド( $200\text{mL}\times 3$ )で洗浄した。ジクロロメタン( $200\text{mL}\times 3$ )で洗浄し、担体樹脂を乾燥させた。

4-[3-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)プロピオニロキシメチル]フェノキシ酢酸(6.01g、11.0mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(2.03g、13.2mmol)をジメチルホルムアミド(22mL)とジクロロメタン(88mL)の混合溶媒に溶解し、ジイソプロピルカルボジイミド(1.81mL、11.6mmol)を加えた。5分後、前記で得られたアミノメチル化された担体樹脂(280個)を加え、 $25^{\circ}\text{C}$ で24時間穏やかに攪拌した。反応溶液を廃棄し、ジメチルホルムアミド( $150\text{mL}\times 2$ )およびジクロロメタン( $150\text{mL}\times 2$ )で洗浄し、担体樹脂を乾燥させた。無水酢酸、ジイソプロピルエチルアミンおよびジメチルホルムアミド(1:5:50(容積比))の混合溶液( $150\text{mL}$ )に溶解し、前記で得られた担体樹脂を加え、室温で90分間静置した。反応溶液を廃棄し、ジメチルホルムアミド( $150\text{mL}\times 2$ )およびジクロロメタン( $150\text{mL}\times 2$ )で洗浄し、担体樹脂を乾燥させ、下記式(8)で表される化合物を得た。ロード量 $7\mu\text{mol}$ ／個であった。式中Resについては、前述の定義の通りである。

(8)



塩化第一スズ二水和物（45.1 g、200 mmol）をジメチルホルムアミド（50 mL）とジクロロメタン（50 mL）の混合溶媒に溶解し、前記式（8）で表される化合物担体樹脂（96個）を加え室温で4時間静置した。反応溶液を廃棄し、ジメチルホルムアミド（100 mL×2）で洗浄した。水（20 mL）とテトラヒドロフラン（80 mL）の混合溶媒を加え、60℃で30分間放置し、溶媒を廃棄する操作を2回繰り返した。ジクロロメタン（100 mL×2）で洗浄し、担体樹脂を乾燥させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム（1.07 g、25 mmol）を酢酸（0.5 mL）とジメチルホルムアミド（50 mL）の混合溶媒に溶解し、イソブチルアルデヒド（4.54 mL、50 mmol）を加えた。さらに上記で得られた担体樹脂（48個）を加え室温で17時間静置した。反応溶液を廃棄し、ジメチルホルムアミド（50 mL×1）で洗浄した。酢酸（2.5 mL）とジメチルホルムアミド（47.5 mL）の混合溶媒で1回洗浄し、エチルジイソプロピルアミン（2.5 mL）とジメチルホルムアミド（47.5 mL）との混合溶媒で1回洗浄した。ジメチルホルムアミド（50 mL×1）で洗浄し、ジクロロメタン（50 mL×3）で洗浄し、担体樹脂を乾燥させた。

ピバロイルクロリド（0.92 mL、7.5 mmol）をジメチルホルムアミド（2.3 mL）とジクロロメタン（9.2 mL）の混合溶媒に溶解し、エチルジイソプロピルアミン（2.6 mL、15 mmol）を加えた。さらに上記で得られた担体樹脂（16個）を加え、室温で17時間静置した。反応溶液を廃棄し、ジメチルホルムアミド（20 mL×3）で洗浄した。ジクロロメタン（20 mL

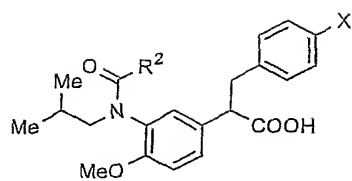
L×3)で洗浄し、担体樹脂を乾燥させた。

テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (416 mg、0.36 mmol) とフェニルホウ酸 (122 mg、1.0 mmol) を脱気したジメチルホルムアミド (8.0 mL) に溶解し、脱気した水で調製した 0.5 mol/L の炭酸ナトリウム水溶液 (2 mL、1.0 mmol) を加えた。さらに上記で得られた担体樹脂 (12 個) を加え、アルゴン雰囲気下 80 °C で 17 時間静置した。反応溶液を廃棄し、ジメチルホルムアミド (15 mL×3) で洗浄した。ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム (300 mg) とエチルジイソプロピルアミン (0.3 mL) をジメチルホルムアミド (60 mL) に溶解した溶液で担体樹脂を 3 回洗浄した。ジメチルホルムアミド (15 mL×3) で洗浄した後、ジクロロメタン (15 mL×3) で洗浄し、担体樹脂を乾燥させた。

トリフルオロ酢酸 (0.16 mL) とジクロロメタン (0.64 mL) の混合溶液中に上記で得られた担体樹脂 (1 個) を加え、1 時間静置した。担体樹脂を取り除き、溶液を減圧下で留去することにより、3-ビフェニル-4-イル-2- {3- [(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] -4-メトキシフェニル} プロピオン酸 (収量 1.7 mg、収率 50%) を得た。ESI/MS 測定値を以下の表 20 に示す。

例 141 と同様にして例 142～332 の化合物を製造した。ESI/MS 測定値を以下の表 20 に示す。例 323～404 の例示化合物も同様の方法により製造することができる。

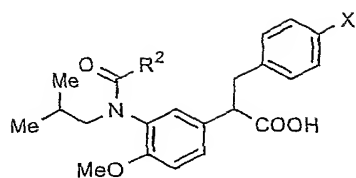
表20



例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
141			488
142			544
143			518
144			502
145			538
146			556
147			556
148			624

例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
149			472
150			528
151			502
152			486
153			522
154			540
155			540
156			608

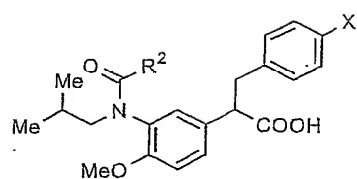
表20の続き



例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
157			472
158			528
159			502
160			486
161			522
162			540
163			540
164			608

例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
165			502
166			558
167			532
168			516
169			552
170			570
171			570
172			638

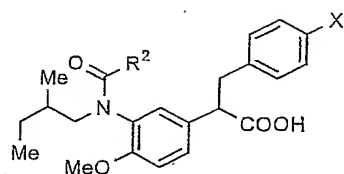
表20の続き



例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
173			500
174			556
175			530
176			514
177			550
178			568
179			568
180			636

例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
181			508
182			564
183			538
184			522
185			558
186			576
187			576
188			644

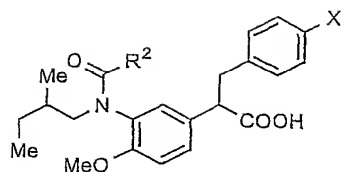
表20の続き



例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
189			502
190			558
191			532
192			516
193			552
194			570
195			570
196			638

例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
197			486
198			542
199			516
200			500
201			536
202			554
203			553
204			622

表20の続き

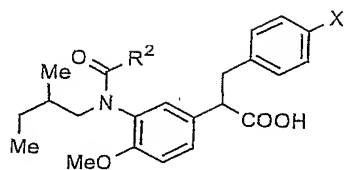


例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
205			486
206			542
207			516
208			500
209			536
210			554
211			554
212			622

例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
213			516
214			572
215			546
216			530
217			566
218			584
219			584
220			652



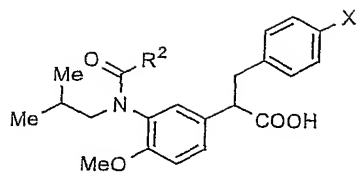
表20の続き



例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
221			514
222			570
223			544
224			528
225			564
226			582
227			582
228			650

例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
229			522
230			578
231			552
232			536
233			572
234			590
235			590
236			658

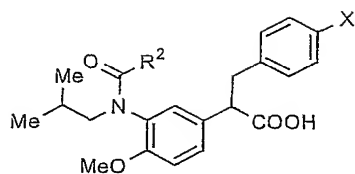
表20の続き



例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
237			556
238			513
239			508
240			502
241			528
242			544
243			552
244			518

例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
245			540
246			497
247			492
248			486
249			512
250			528
251			536
252			502

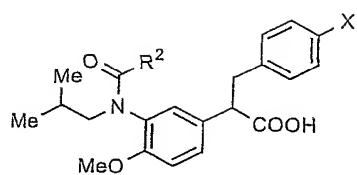
表20の続き



例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
253			540
254			497
255			492
256			486
257			512
258			528
259			536
260			502

例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
261			570
262			527
263			522
264			516
265			542
266			558
267			566
268			532

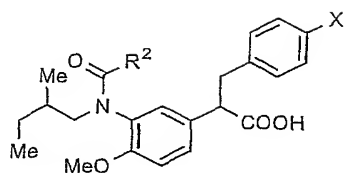
表20の続き



例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
269			568
270			525
271			520
272			514
273			540
274			556
275			564
276			530

例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
277			576
278			533
279			528
280			522
281			548
282			564
283			572
284			538

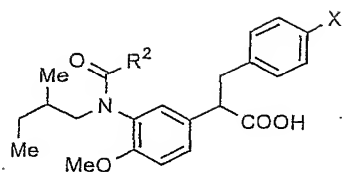
表20の続き



例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
285			570
286			527
287			522
288			516
289			542
290			558
291			566
292			532

例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
293			554
294			511
295			506
296			500
297			526
298			542
299			550
300			516

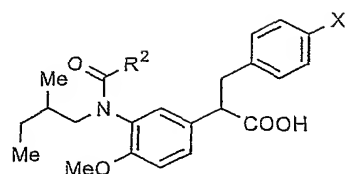
表20の続き



例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
301			554
302			511
303			506
304			500
305			526
306			542
307			550
308			516

例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
309			584
310			541
311			536
312			530
313			556
314			572
315			580
316			546

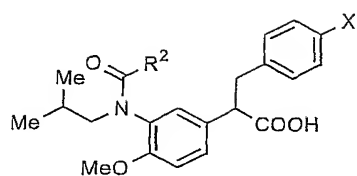
表20の続き



例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
317			582
318			539
319			534
320			528
321			554
322			570
323			578
324			544

例	R <sup>2</sup>	X	MS (M+H) <sup>+</sup>
325			590
326			547
327			542
328			536
329			562
330			578
331			586
332			552

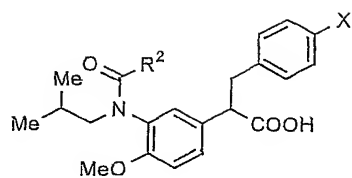
表20の続き



例	R <sup>2</sup>	X	例	R <sup>2</sup>	X
333			339		
334			340		
335			341		
336			342		
337			343		
338			344		

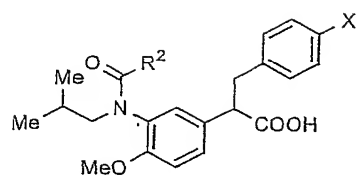


表20の続き



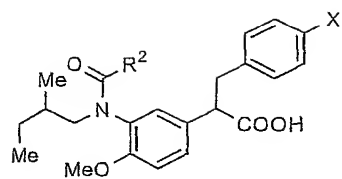
例	R <sup>2</sup>	X	例	R <sup>2</sup>	X
345			351		
346			352		
347			353		
348			354		
349			355		
350			356		

表20の続き



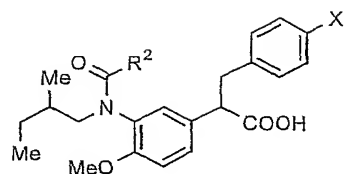
例	R <sup>2</sup>	X	例	R <sup>2</sup>	X
357			363		
358			364		
359			365		
360			366		
361			367		
362			368		

表20の続き



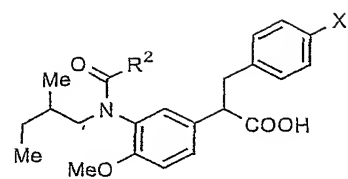
例	R <sup>2</sup>	X	例	R <sup>2</sup>	X
369			375		
370			376		
371			377		
372			378		
373			379		
374			380		

表20の続き



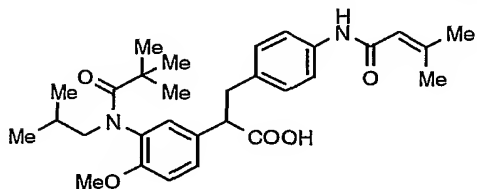
例	R <sup>2</sup>	X	例	R <sup>2</sup>	X
381			387		
382			388		
383			389		
384			390		
385			391		
386			392		

表20の続き



例	R <sup>2</sup>	X	例	R <sup>2</sup>	X
393			399		
394			400		
395			401		
396			402		
397			403		
398			404		

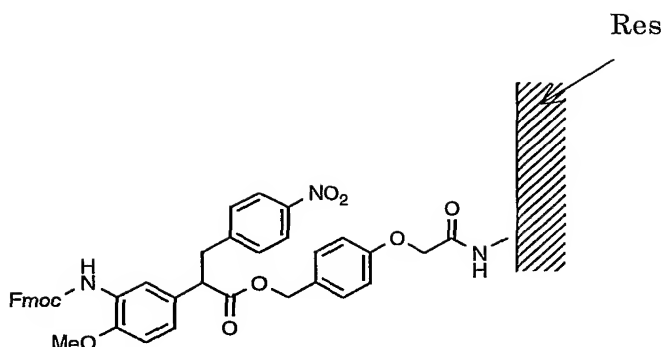
〔例４０５〕 ２－〔３－〔（２，２－ジメチルプロピオニル）イソブチルアミノ〕－４－メトキシフェニル〕－３－〔４－（３－メチルブト－２－エノイルアミノ）フェニル〕プロピオン酸の製造



２－（３－アミノ－４－メトキシフェニル）－３－（４－ニトロフェニル）プロピオン酸（６．２０ｇ、１９．６ｍｍｏｌ）をアセトン（５０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）との混合溶媒に溶解し、０℃でクロロギ酸９－フルオレニルメチル（５．０８ｇ、１９．６ｍｍｏｌ）のアセトン溶液（５０ｍＬ）を３０分間かけて滴下した。室温に昇温し、さらに３時間攪拌した。ジクロロメタン（２００ｍＬ）と水（３００ｍＬ）とを加えた。水層を分離し、ジクロロメタン（１５０ｍＬ）で３回抽出した。はじめの有機層と合わせ、飽和食塩水（１５０ｍＬ）で２回洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去することにより、Ｎ－フルオロニルメトキシカルボニル－２－（３－アミノ－４－メトキシフェニル）－３－（４－ニトロフェニル）プロピオン酸（収量１０．３ｇ、収率９７％）を得た。

例１４１と同様にして、下記式（９）で表される化合物を得た。ロード量１６．８μｍｏｌ／個であった。式中Ｒｅｓについては前述の定義の通りである。

（９）



ピペリジン (20 mL) とジメチルホルムアミド (80 mL) との混合溶液に前記式 (9) で表される化合物 (96 個) を加え、40 分間静置した。反応溶液を廃棄し、ジメチルホルムアミド (100 mL × 3) で洗浄した。ジクロロメタン (100 mL × 3) で洗浄し、担体樹脂を乾燥させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (1.07 g、25 mmol) を酢酸 (0.5 mL) とジメチルホルムアミド (50 mL) との混合溶媒に溶解し、イソブチルアルデヒド (4.54 mL、50 mmol) を加えた。さらに上記で得られた担体樹脂 (48 個) を加え室温で 17 時間静置した。反応溶液を廃棄し、ジメチルホルムアミド (50 mL × 1) で洗浄した。酢酸 (2.5 mL) とジメチルホルムアミド (47.5 mL) との混合溶媒で 1 回洗浄し、エチルジイソプロピルアミン (2.5 mL) とジメチルホルムアミド (47.5 mL) との混合溶媒で 1 回洗浄した。ジメチルホルムアミド (50 mL × 1) で洗浄し、ジクロロメタン (50 mL × 3) で洗浄し、担体樹脂を乾燥させた。

ピバロイルクロリド (1.2 mL、10 mmol) をジメチルホルムアミド (3.2 mL) とジクロロメタン (12.8 mL) との混合溶媒に溶解し、エチルジイソプロピルアミン (3.5 mL、20 mmol) を加えた。さらに上記で得られた担体樹脂 (24 個) を加え室温で 17 時間静置した。反応溶液を廃棄し、ジメチルホルムアミド (20 mL × 3) で洗浄した。メタノール (20 mL) を加え 60 °C で 30 分間静置し、溶媒を廃棄する操作を 3 回繰り返した。ジクロロ

メタン (20 mL × 3) で洗浄し、担体樹脂を乾燥させた。

塩化第一スズニ水和物 (45.1 g、200 mmol) をジメチルホルムアミド (50 mL) とジクロロメタン (50 mL) との混合溶媒に溶解し、担体樹脂 (96 個) を加え室温で4時間静置した。反応溶液を廃棄し、ジメチルホルムアミド (100 mL × 2) で洗浄した。水 (20 mL) とテトラヒドロフラン (80 mL) との混合溶媒を加え、60℃で30分間放置し、溶媒を廃棄する操作を2回繰り返した。ジクロロメタン (100 mL × 2) で洗浄し、担体樹脂を乾燥させた。

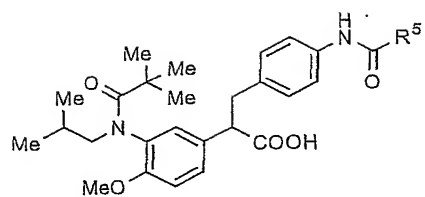
3-メチルブト-2-エノイルクロリド (0.45 mL、4 mmol) をジメチルホルムアミド (1.3 mL) とジクロロメタン (5.2 mL) との混合溶媒に溶解し、エチルジイソプロピルアミン (1.4 mL、8 mmol) を加えた。さらに上記で得られた担体樹脂 (8 個) を加え室温で17時間静置した。反応溶液を廃棄し、ジメチルホルムアミド (10 mL × 3) で洗浄した。ジクロロメタン (100 mL × 3) で洗浄し、担体樹脂を乾燥させた。

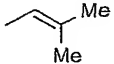

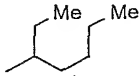
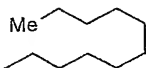
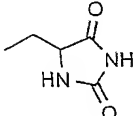
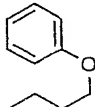
トリフルオロ酢酸 (0.8 mL) に上記で得られた担体樹脂 (1 個) を加え、1時間静置した。担体樹脂を取り除き、溶液を減圧下で留去することにより、2- {3- [(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] -4-メトキシフェニル} -3- [4- (3-メチルブト-2-エノイルアミノ) フェニル] プロピオン酸 (収量6 mg、収率70%) を得た。ESI MS測定値を以下の表21に示す。

例405と同様にして例406～498の化合物を製造した。ESI MS測定値を以下の表21に示す。



表21



例	R <sup>5</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
405		509
406		537
407		553
408		595
409		567
410		589

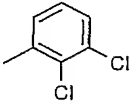
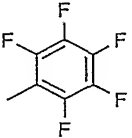
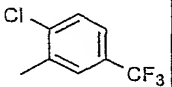
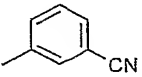
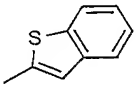
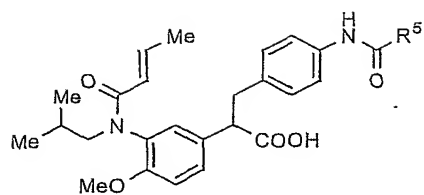
例	R <sup>5</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
411		599
412		621
413		633
414		556
415		587

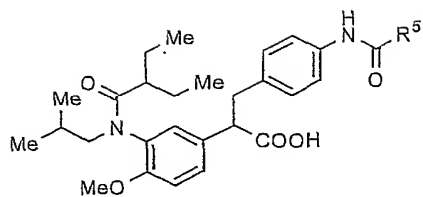
表21の続き



例	R <sup>5</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
416		493
417		521
418		537
419		579
420		551
421		573

例	R <sup>5</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
422		583
423		605
424		617
425		540
426		583
427		571

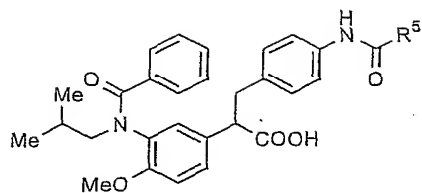
表21の続き



例	R <sup>5</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
428		523
429		551
430		567
431		609
432		581
433		603

例	R <sup>5</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
434		613
435		635
436		647
437		570
438		601

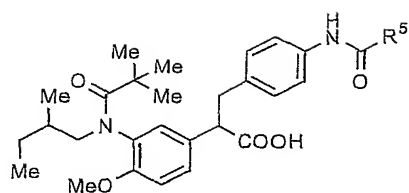
表21の続き



例	R <sup>5</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
439		529
440		557
441		573
442		615
443		587
444		609

例	R <sup>5</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
445		619
446		641
447		653
448		576
449		619
450		607

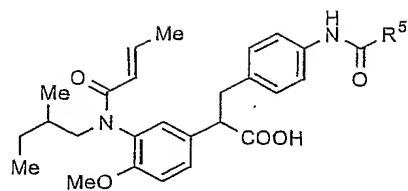
表21の続き



例	R <sup>5</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
451		523
452		551
453		567
454		609
455		581
456		603

例	R <sup>5</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
457		613
458		635
459		647
460		570
461		613
462		601

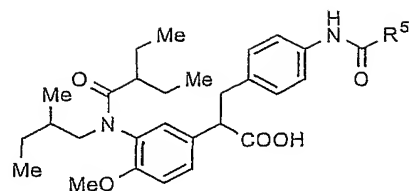
表21の続き



例	R <sup>5</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
463		507
464		535
465		551
466		593
467		565
468		587

例	R <sup>5</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
469		597
470		619
471		631
472		554
473		597
474		585

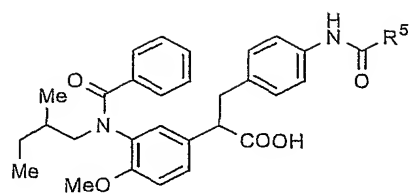
表21の続き



例	R <sup>5</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
475		537
476		565
477		581
478		623
479		595
480		617

例	R <sup>5</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
481		627
482		649
483		661
484		584
485		627
486		615

表21の続き

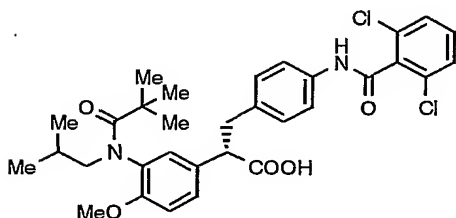


例	R <sup>5</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
487		543
488		571
489		587
490		629
491		601
492		623

例	R <sup>5</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
493		633
494		655
495		667
496		590
497		633
498		621



〔例 4 9 9〕 3-[4-(2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ)フェニル]-2 (S)-{3-[ (2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル} プロピオン酸の製造



4-メトキシ-3-ニトロフェニル酢酸エチルエステル (24.6 g, 100 mmol) のテトラヒドロフラン (120 mL) とメタノール (120 mL) の混合溶液に、2 mol/L の水酸化ナトリウム水溶液 (60 mL) を加え、2 時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧濃縮した。次に得られた残渣をエーテル (300 mL) で洗浄し、水層を 1 mol/L の塩酸水溶液 (100 mL) にて酸性とし、酢酸エチル (300 mL × 2) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥後ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、4-メトキシ-3-ニトロフェニル酢酸 (収量 20.6 g、収率 95%) を得た。

4-メトキシ-3-ニトロフェニル酢酸 (5.0 g, 23.7 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (100 mL) 溶液に、室温にて塩化オキサリル (4.4 mL, 47.4 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) を加え、2 時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧濃縮し、酸クロリド (5.2 g) を得た。次に、(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン (5.0 g, 29 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、-78°C にて 1.6 mol/L の n-ブチルリチウム (18.0 mL, 28.2 mmol) をゆっくり加え、2 時間攪拌した。次にこの反応溶液に先に合成した酸クロリドのテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液をゆっくり滴下し、1 時間攪拌した。反応後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL) で抽出し、

有機層を飽和食塩水（100 mL）にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥後ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル（容積比）＝3：2）で精製し、4（S）-ベンジル-3-[2-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)アセチル]オキサゾリジン-2-オン（収量6.7 g、収率77%）を得た。

4（S）-ベンジル-3-[2-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)アセチル]オキサゾリジン-2-オン（6.7 g、18 mmol）の酢酸エチル（60 mL）-メタノール（60 mL）混液に、10質量%パラジウム炭素（0.67 g）およびイソブチルアルデヒド（2.1 mL、23.5 mmol）を加え、水素雰囲気下（4 kg/cm<sup>2</sup>）にて12時間攪拌した。反応後、不溶物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル（容積比）＝4：1）で精製し、4（S）-ベンジル-3-[2-(3-イソブチルアミノ-4-メトキシフェニル)アセチル]オキサゾリジン-2-オン（収量7.1 g、収率99%）を得た。

4（S）-ベンジル-3-[2-(3-イソブチルアミノ-4-メトキシフェニル)アセチル]オキサゾリジン-2-オン（7.1 g、18 mmol）の1,2-ジクロロエタン（120 mL）溶液に、0℃にてトリメチルアセチルクロリド（3.3 mL、27 mmol）およびトリエチルアミン（2.0 mL、36 mmol）を加え、室温にて3時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧濃縮し残渣に酢酸エチル（200 mL）を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 mL）、1N-塩酸水溶液（100 mL）および飽和食塩水（100 mL）にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥後ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル（容積比）＝3：1）で精製し、N-{5-[2-(4（S）-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2-オキソエチル]-2-メトキシフェニル}-N-イソブチル-2,2-ジメチルプロピオン酸アミド（収量8.1 g、収率94%）を得た。

N-{5-[2-(4(S)-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2-オキソエチル]-2-メトキシフェニル}-N-イソブチル-2,2-ジメチルプロピオン酸アミド(7.9 g、16.5 mmol)のテトラヒドロフラン(80 mL)溶液に、-78℃にて1 mol/Lのリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン溶液(18 mL、18 mmol)をゆっくり滴下し、2時間攪拌した。次に同温度にて4-ニトロベンジルブロミド(4.6 g、22 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液を加え、ゆっくり0℃まで昇温した。反応後、飽和塩化アンモニア水溶液(100 mL)を加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出し、有機層を飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル(容積比)=2:1)で精製し、N-{5-[2-(4(S)-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-1(S)-(4-ニトロベンジル)-2-オキソエチル]-2-メトキシフェニル}-N-イソブチル-2,2-ジメチルプロピオン酸アミド(収量6.9 g、収率68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  値: 0.85(6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.97-1.02(9H, m), 1.71(1H, m), 2.71(1H, dd,  $J = 9.6, 13.5$  Hz), 3.17(2H, dd,  $J = 3.3, 13.5$  Hz), 3.53(1H, dd,  $J = 7.6, 13.5$  Hz), 3.79(3H, s), 3.99-4.09(3H, m), 4.56(1H, br s), 5.33(1H, br s), 6.83(1H, d,  $J = 8.3$  Hz) 7.06-7.37(9H, m), 8.11(2H, d,  $J = 8.5$  Hz).

FABMS: 616 (M+H)<sup>+</sup>.

N-{5-[2-(4(S)-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-1(S)-(4-ニトロベンジル)-2-オキソエチル]-2-メトキシフェニル}-N-イソブチル-2,2-ジメチルプロピオン酸アミド(6.9 g、11 mmol)のメタノール溶液(120 mL)に、10質量%パラジウム-炭素(0.69 g)を加え、水素雰囲気下(1 kg/cm<sup>2</sup>)にて6時間攪拌した。反応後、不溶物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル (容積比) = 2 : 1) で精製し、N- {5- [1 (S) - (4-アミノベンジル) - 2- (4 (S) - ベンジル - 2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2-オキソエチル] - 2-メトキシフェニル} - N-イソブチル-2, 2-ジメチルプロピオン酸アミド (収量 5.4 g、収率 83%) を得た。

N- {5- [1 (S) - (4-アミノベンジル) - 2- (4 (S) - ベンジル - 2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2-オキソエチル] - 2-メトキシフェニル} - N-イソブチル-2, 2-ジメチルプロピオン酸アミド (5.4 g、9.3 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン溶液 (100 mL) に、0℃にて 2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド (2.7 mL、19 mmol) およびトリエチルアミン (3.9 mL、28 mmol) を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応後、クロロホルム (100 mL) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL)、1 N-塩酸水溶液 (100 mL) および飽和食塩水 (100 mL) にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥後ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、N- [4- (3- (4 (S) - ベンジル - 2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2 (S) - {3- [ (2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] - 4-メトキシフェニル} - 3-オキソプロピル) フェニル] - 2, 6-ジクロロベンズアミド (収量 6.4 g、収率 91%) を得た。

テトラヒドロフラン (60 mL) と蒸留水 (20 mL) の混合溶液に、0℃にて 2 mol/L の水酸化リチウム水溶液 (4.5 mL、8.8 mmol) および 30 質量% 過酸化水素水 (3.9 mL、35.2 mmol) を加え、さらに N- [4- (3- (4 (S) - ベンジル - 2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2 (S) - {3- [ (2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ] - 4-メトキシフェニル} - 3-オキソプロピル) フェニル] - 2, 6-ジクロロベンズアミド (3.3 g、4.4 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を加え、30 分間攪拌した。反応後、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (42 mL) および 10 質量% クエン酸水溶液 (33 mL) を加え、30 分間攪拌し、酢酸エ

チル (100 mL × 2) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル (容積比) = 2 : 1) で精製し、3-[4-(2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ) フェニル]-2 (S) - {3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル} プロピオン酸 (収量 1.3 g、収率 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 0.74-0.89 (15H, m), 1.60 (1H, br s), 2.40-2.66 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.29 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.80-3.91 (2H, m), 7.03 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.09-7.21 (2H, m), 7.32 (1H, m), 7.48-7.57 (5H, m), 10.60 (1H, s), 12.42 (1H, s).

FABMS: 599 (M+H) $^+$ .

$[\alpha]_D = +98.8$

[例 500] 3-[4-(2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ) フェニル]-2 (R) - {3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル} プロピオン酸の製造

(S) - 4-ベンジル-2-オキサゾリジノンの代わりに (R) - 4-ベンジル-2-オキサゾリジノンを用いることにより、例 499 と同様にして 3-[4-(2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ) フェニル]-2 (R) - {3-[(2, 2-ジメチルプロピオニル) イソブチルアミノ]-4-メトキシフェニル} プロピオン酸を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 0.74-0.89 (15H, m), 1.58 (1H, m), 2.40-2.62 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.24 (1H, dd,  $J = 6.6, 14.2$  Hz), 3.77 (3H, s), 3.84-3.90 (2H, m), 7.03 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 7.09-7.12 (2H, m), 7.33 (1H, m), 7.45-7.60 (5H, m), 10.61 (1H, s), 12.42 (1H, s).

FABMS: 599 (M+H) $^+$ .

$[\alpha]_D = -80.6$

[VLA-4/VCAM-1 接着阻害試験]

ヒトVCAM-1遺伝子をトランスフェクトしたチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO細胞）と、VLA-4を発現するヒト前骨髄球様細胞株HL-60細胞間の接着に対する本発明化合物の阻害活性を下記の方法を用いて評価した。

上記のVCAM-1発現CHO細胞を96穴培養プレートに1穴あたり $7 \times 10^3$ 個添加し、コンフレントな状態になるまで10容積%ウシ胎児血清（FCS）含Ham's F-12培地で3日間培養した。HL-60細胞を0.4質量%ウシ血清アルブミン（BSA）含ハanks液に再浮遊し、 $5 \mu\text{M}$ の2', 7'-bis(carboxyethyl)-5(6)-carboxyfluorescein pentaacetoxymethyl ester (BCECF-AM) を添加してラベルした。FCS不含RPMI 1640培地で $4 \times 10^6$ 個/mLに再浮遊したBCECFラベルHL-60細胞懸濁液 $180 \mu\text{L}$ に、種々の濃度の各試験物質の溶液を $20 \mu\text{L}$ ずつ添加して $37^\circ\text{C}$ で15分間前処置した。

その後、前処置したHL-60細胞を、VCAM-1発現CHO細胞を培養した96穴プレートに1穴あたり $2 \times 10^5$ 個重層して、 $37^\circ\text{C}$ で5分間接着させた。その後プレートを0.4質量%BSAハanks液で満たし、プレートシーラーでカバーしてプレートを逆さにして、更に45分間培養した。洗浄後、1容積%NP-40含PBSを添加して細胞を破壊し、得られた上清の蛍光強度をcyto fluor 2300蛍光測定システム（ミリポア製）で測定した。

またブランクとして、1容積%NP-40含PBSの蛍光強度、更にスタンダードとして、蛍光標識HL-60浮遊液を $2 \times 10^5$ ,  $10^5$ ,  $2 \times 10^4$ ,  $10^4$ 個/mLとなるように1容積%NP-40含PBSに添加、細胞破壊を行い、得られた上清の蛍光強度を測定した。

各試験物質について上述の測定を行い、スタンダードの測定から作成される検量線により、コントロールおよび試験物質添加によるVCAM-1発現CHO細胞に接着した細胞数を測定し、次式により細胞接着抑制率（%）を算出した。

$$\text{細胞接着抑制率 (\%)} = 100 \times [1 - (\text{試験物質添加群の接着細胞数} / \text{コントロール群の接着細胞数})]$$

／コントロール群の接着細胞数)]

本試験により算出された各試験物質の50%阻害濃度を下記の表22に示す。

表22

例	50%阻害濃度(nM)
1	85
2	48
3	3300
4	940
5	54
6	1000
7	930
8	650
9	7100
10	100
11	620
12	140
13	5300
14	1700
15	1100
16	680
17	7000
18	1700
19	1700
20	580
27	6000
28	7500
29	11000
30	73
32	14

表22の続き

例	50%阻害濃度(nM)
35	8.6
37	0.85
38	2
39	2.4
40	0.5
41	1.7
46	1200
48	620
55	24
56	34
57	3.1
58	0.25
59	1.2
60	0.11
62	66
64	17
65	17
66	22
67	44
68	5.5
73	65
74	11
75	0.12
76	0.65
77	0.1



表22の続き

例	50%阻害濃度(nM)
78	0.1
80	9.9
86	21
87	1.7
88	18
89	11
90	3.8
91	11
92	8.4
93	1.1
94	9.8
95	0.62
97	4.9
98	0.1
99	48
100	4.9
101	23
102	0.4
103	16
106	4100
117	3300
120	160
124	29
126	5700
130	17000

例38、39、106、108、499および500の各試験物質についてLPAM-1/VCAM-1接着阻害試験を行ったところ、阻害作用が確認された。

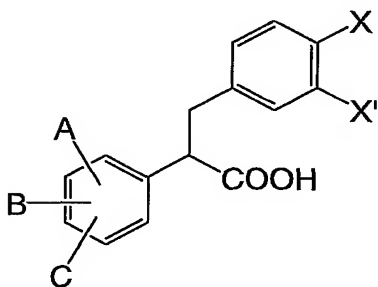
#### 産業上の利用可能性

本発明によれば、VLA-4および／またはLPAM-1を介する疾患の治療および予防に有効で、経口吸収性および生体内での動態に優れたVLA-4および／またはLPAM-1アンタゴニスト作用を示す新規な2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩を提供することができる。また、本発明によれば、白血球の接着および浸潤により惹起される疾患またはVLA-4および／またはLPAM-1依存性接着過程がある役割を果たす疾患などのVLA-4および／またはLPAM-1を介する疾患の治療または予防用医薬として有用な、VLA-4および／またはLPAM-1アンタゴニストおよび医薬を提供することができる。

## 請求の範囲

1. 下記一般式(1)で表される2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩。

一般式(1)

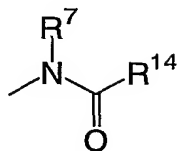


(式中、A、BおよびCはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～15のアルキル基、炭素数6～10のアリール基、ヘテロアリール基、炭素数1～15のアルコキシ基、炭素数6～10のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、炭素数2～16のアルコキシカルボニル基、炭素数7～11のアリールオキシカルボニル基、ヘテロアリールオキシカルボニル基、炭素数2～16のアルカノイル基、炭素数7～11のアロイル基、ヘテロアロイル基、炭素数2～16のアルキルカルボニロキシ基、炭素数7～11のアリールカルボニロキシ基、ヘテロアリールカルボニロキシ基、炭素数1～15のアルキルチオ基、炭素数6～10のアリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、炭素数1～15のアルキルスルホニル基、炭素数6～10のアリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、炭素数1～15のアルキルスルフィニル基、炭素数6～10のアリールスルフィニル基、ヘテロアリールスルフィニル基、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1SO_2R^2$ 、 $-NR^1CONR^2R^3$ または $-CONR^1R^2$ (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ独立して水素原子、炭素数1～15のアルキル基、炭素数2～15のアルケニル基、炭素数1～15のアルコキシ基、炭素数6～10のアリール基、炭素数6～1

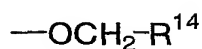
0のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基またはヘテロアリール基を表す。また、 $R^1$ と $R^2$ 、 $R^2$ と $R^3$ はそれぞれ結合することにより環を形成することもでき、環はさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1種を環構成原子として含んでいてもよく、環内に二重結合を含んでいてもよく、置換されていてもよい。)を表す。また、A、BおよびCのうち2つが隣接する炭素原子に結合しているときはベンゼン環またはメチレンジオキシ基を形成することもできる。 $X$ および $X'$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシル基、炭素数1～15のアルキル基、炭素数2～15のアルケニル基、炭素数2～15のアルキニル基、炭素数6～10のアリール基、ヘテロアリール基、炭素数1～15のアルコキシ基、炭素数6～10のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、炭素数2～16のアルカノイル基、炭素数7～11のアロイル基、ヘテロアロイル基、炭素数2～16のアルキルカルボニロキシ基、炭素数7～11のアリールカルボニロキシ基、ヘテロアリールカルボニロキシ基、炭素数1～15のアルキルチオ基、炭素数6～10のアリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^4COR^5$ 、 $-NR^4SO_2R^5$ 、 $-NR^4CONR^5R^6$ 、 $-OCONR^4R^5$ または $-CONR^4R^5$  (式中、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して水素原子、炭素数1～15のアルキル基、炭素数2～15のアルケニル基、炭素数6～10のアリール基、炭素数1～15のアルコキシ基、炭素数6～10のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基またはヘテロアリール基を表す。また、 $R^4$ と $R^5$ 、 $R^5$ と $R^6$ はそれぞれ結合することにより環を形成することもでき、環はさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1種を環構成原子として含んでいてもよく、環内に二重結合を含んでいてもよく、置換されていてもよい。)を表す。)

2. 前記一般式(1)中、 $X$ および $X'$ の少なくとも一方が、下記一般式(2)～(5)のいずれかで表されることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の2, 3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩。

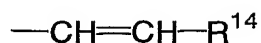
一般式 (2)



一般式 (3)



一般式 (4)

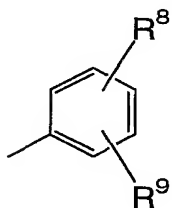


一般式 (5)

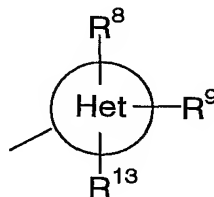


(式中、 $R^7$ は水素原子または炭素数1～15のアルキル基を表し、 $R^{14}$ は下記一般式(6)および(7)のいずれかの基を表す。)

一般式 (6)



一般式 (7)



(式中、 $R^8$ および $R^9$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～15のアルキル基、炭素数6～10のアリール基、炭素数1～15のアルコキシ基、炭素数6～10のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、炭素数2～16のアルコシカルボニル基、炭素数2～16のアルカノイル基、炭素数7～11のアロイル基、ヘテロアロイル基、炭素数2～16のアルキルカルボニロキシ基、炭素数7～11のアリールカルボニロキシ基、ヘテロアリールカルボニロキシ基、炭素数1～15のアルキルチオ基、炭素数6～10のアリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、炭素

数 1 ～ 15 のアルキルスルホニル基、炭素数 6 ～ 10 のアリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、炭素数 1 ～ 15 のアルキルスルフィニル基、炭素数 6 ～ 10 のアリールスルフィニル基、ヘテロアリールスルフィニル基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}COR^{11}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{10}CONR^{11}R^{12}$  または  $-CONR^{10}R^{11}$  (式中、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立して水素原子、炭素数 1 ～ 15 のアルキル基、炭素数 2 ～ 15 のアルケニル基、炭素数 1 ～ 15 のアルコキシ基、炭素数 6 ～ 10 のアリール基、炭素数 6 ～ 10 のアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基またはヘテロアリール基を表す。また、 $R^{10}$  と  $R^{11}$ 、 $R^{11}$  と  $R^{12}$  はそれぞれ結合することにより環を形成することもでき、環はさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 種を環構成原子として含んでいてもよく、環内に二重結合を含んでいてもよく、置換されていてもよい。) を表す。Het は窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を含む芳香族ヘテロ環を表し、 $R^{13}$  は水素原子または炭素数 1 ～ 15 のアルキル基を表す。)

3. 前記一般式 (1) 中、A、B および C のうち少なくとも 1 つは  $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1COR^2$ 、 $-NR^1SO_2R^2$  または  $-NR^1CONR^2R^3$  を表し、X および X' のうち少なくとも 1 つは水素原子以外を表すことを特徴とする請求の範囲第 1 項または第 2 項に記載の 2, 3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩。

4. 前記一般式 (1) 中、A、B および C のうち少なくとも 1 つは炭素数 1 ～ 15 のアルキル基、炭素数 1 ～ 15 のアルコキシ基、炭素数 6 ～ 10 のアリール基、ヘテロアリール基または炭素数 2 ～ 16 のアルコキシカルボニル基を表し、X および X' のうち少なくとも 1 つは水素原子以外を表すことを特徴とする請求の範囲第 1 項または第 2 項に記載の 2, 3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩。

5. 前記一般式 (1) 中、A、B および C のうち少なくとも 1 つはハロゲン原子、シアノ基または炭素数 1 ～ 15 のアルキルチオ基を表し、X および X

’のうち少なくとも1つは水素原子以外を表すことを特徴とする請求の範囲第1項または第2項に記載の2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩。

6. 前記一般式(1)中、Aは3位に置換した $-NR^1COR^2$ を表し、Xは水素原子以外を表し、X’は水素原子を表すことを特徴とする請求の範囲第1項または第2項に記載の2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩。

7. 前記一般式(1)中、Aは3位に置換した $-NR^1COR^2$ を表し、Bは4位もしくは5位に置換した炭素数1~15のアルキル基または炭素数1~15のアルコキシ基を表し、X’は水素原子を表し、Xはハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、炭素数6~10のアリール基、ヘテロアリール基、炭素数1~15のアルコキシ基、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^4COR^5$ 、 $-NR^4SO_2R^5$ 、 $-NR^4CONR^5R^6$ 、 $-OCONR^4R^5$ または $-CONR^4R^5$ を表すことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩。

8. 請求の範囲第1~第7項のいずれかに記載の2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬。

9. 請求の範囲第1~第7項のいずれかに記載の2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有する細胞接着過程が病態に関与する炎症性疾患の治療薬または予防薬。

10. 請求の範囲第1~第7項のいずれかに記載の2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有する $\alpha 4$ インテグリンに起因する細胞接着過程が病態に関与する炎症性疾患の治療薬または予防薬。

11. 請求の範囲第1~第7項のいずれかに記載の2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有する細胞接着阻害剤。

12. 請求の範囲第1項~第7項のいずれかに記載の2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有する $\alpha 4$ インテグリン阻害剤。

13. 請求の範囲第1項～第7項のいずれかに記載の2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有するVLA-4および/またはLPA-1アンタゴニスト。

14. 請求の範囲第1項～第7項のいずれかに記載の2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩の医薬としての使用方法。

15. 請求の範囲第1項～第7項のいずれかに記載の2,3-ジフェニルプロピオン酸誘導体またはその塩の $\alpha 4$ インテグリン阻害剤としての使用方法。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06934

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(See extra sheet.)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
(See extra sheet.)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Mock, William L. et al., "Fluxionate Lewis acidity of the zinc (2+) ion in carboxypeptidase A", Biochem. J., (1993), Vol.289 No.1, pages 185 to 193	1, 8, 14 3, 5-7, 9-13
PX PA	WO 01/14362 A1 (SmithKline Beecham Corporation), 01 March, 2001 (01.03.01) (Family: none)	1-2, 8, 14 9-13
X A	JP 3-135914 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 10 June, 1991 (10.06.91),	1-2, 8, 14 9-13
X A	EP 325245 A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 26 July, 1989 (26.07.89), & JP 1-186855 A & JP 1-199940 A	1-2, 8, 14 9-13
X A	JP 57-31640 A (Toyama Chemical Co., Ltd.), 20 February, 1982 (20.02.82) (Family: none)	1, 8, 14 9-13
X	WO 00/40548 A1 (Aventis Pharma Deutschland GmbH), 13 July, 2000 (13.07.00), & EP 1022268 A1	1, 5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
13 November, 2001 (13.11.01)Date of mailing of the international search report  
27 November, 2001 (27.11.01)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06934

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3483293 A (The Upjohn Company), 09 December, 1969 (09.12.69) (Family: none)	1,4-5
X A	WO 95/03295 A1 (Merck & Co., Inc.), 02 February, 1995 (02.02.95), & JP 9-500644 A & EP 710235 A1 & US 5686478 A	1,4,8,14 9-13
X A	JP 50-95261 A (Shionogi & Co., Ltd.), 29 July, 1975 (29.07.75), & DK 7405529 A & SE 7413333 A & ES 431268 A1 & CH 612428 A & NL 7413927 A	1,8,14 9-13
X A	DE 1811825 A1 (Abbott Laboratories), 17 July, 1969 (17.07.69) (Family: none)	1,8,14 9-13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06934

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C07C233/54, 233/81, 255/60, 271/44, C07D307/68, 333/40, 213/81, 277/04, 277/60, 295/205, 211/16, 207/325, C07D205/08, 333/60, 307/79, 333/24, 333/28, 233/34, 333/70, A61K31/196, 31/275, 31/34, 31/381, 31/44, 31/426, A61K31/428, 31/5375, 31/495, 31/445, 31/40, 31/397, 31/343, 31/4166, A61P43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 11/06, A61P37/08, 17/00, 27/16, 1/00, 13/12, 1/16, 25/00, 9/00, 9/10, 3/10, 35/00, 35/02, C07D333/22  
(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C07C233/54, 233/81, 255/60, 271/44, C07D307/68, 333/40, 213/81, 277/04, 277/60, 295/205, 211/16, 207/325, C07D205/08, 333/60, 307/79, 333/24, 333/28, 233/34, 333/70, A61K31/196, 31/275, 31/34, 31/381, 31/44, 31/426, A61K31/428, 31/5375, 31/495, 31/445, 31/40, 31/397, 31/343, 31/4166, A61P43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 11/06, A61P37/08, 17/00, 27/16, 1/00, 13/12, 1/16, 25/00, 9/00, 9/10, 3/10, 35/00, 35/02, C07D333/22  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C233/54, 233/81, 255/60, 271/44, C07D307/68, 333/40, 213/81, 277/04, 277/60, 295/205, 211/16, 207/325, C07D205/08, 333/60, 307/79, 333/24, 333/28, 233/34, 333/70, A61K31/196, 31/275, 31/34, 31/381, 31/44, 31/426, A61K31/428, 31/5375, 31/495, 31/445, 31/40, 31/397, 31/343, 31/4166, A61P43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 11/06,

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C233/54, 233/81, 255/60, 271/44, C07D307/68, 333/40, 213/81, 277/04, 277/60, 295/205, 211/16, 207/325, C07D205/08, 333/60, 307/79, 333/24, 333/28, 233/34, 333/70, A61K31/196, 31/275, 31/34, 31/381, 31/44, 31/426, A61K31/428, 31/5375, 31/495, 31/445, 31/40, 31/397, 31/343, 31/4166, A61P43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 11/06,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	Mock, William L. et al., Fluxionate Lewis acidity of the zinc(2+) ion in carboxypepti dase A, Biochem. J., 1993, Vol.289 No.1, p.185-193	1, 8, 14 3, 5-7, 9-13
P X P A	WO 01/14362 A1(SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 1.3月.2001(01.03.01) (ファミリーなし)	1-2, 8, 14 9-13
X A	JP 3-135914 A (田辺製薬株式会社) 10.6月.1991(10.06.91) (ファミリーなし)	1-2, 8, 14 9-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.11.01

国際調査報告の発送日

27.11.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司



4H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	EP 325245 A1(Tanabe Seiyaku Co.,Ltd.) 26.7月.1989(26.07.89) &JP 1-186855 A &JP 1-199940 A	1-2, 8, 14 9-13
X A	JP 57-31640 A (富山化学工業株式会社) 20.2月.1982(20.02.82) (ファミリーなし)	1, 8, 14 9-13
X	WO 00/40548 A1(AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 13.7月.2000(13.07.00) &EP 1022268 A1	1, 5
X	US 3483293 A(The Upjohn Company) 9.12月.1969(09.12.69) (ファミリーなし)	1, 4-5
X A	WO 95/03295 A1(MERCK & CO., INC.) 2.2月.1995(02.02.95) &JP 9-500644 A &EP 710235 A1 &US 5686478 A	1, 4, 8, 14 9-13
X A	JP 50-95261 A (塩野義製薬株式会社) 29.7月.1975(29.07.75) &DK 7405529 A &SE 7413333 A &ES 431268 A1 &CH 612428 A &NL 7413927 A	1, 8, 14 9-13
X A	DE 1811825 A1(Abbott Laboratories) 17.7月.1969(17.07.69) (ファミリーなし)	1, 8, 14 9-13

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

A61P37/08, 17/00, 27/16, 1/00, 13/12, 1/16, 25/00, 9/00, 9/10, 3/10, 35/00, 35/02, C07D333/22

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

A61P37/08, 17/00, 27/16, 1/00, 13/12, 1/16, 25/00, 9/00, 9/10, 3/10, 35/00, 35/02, C07D333/22